

Aus der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie, Angiologie und
Intensivmedizin
Jüdisches Krankenhaus Berlin, Akademisches Lehrkrankenhaus der
Charité – Universitätsmedizin

DISSERTATION

„Gibt es eine Rationale für eine generelle transösophageale
Echountersuchung vor einer Kardioversion von Vorhofflimmern
unabhängig vom Antikoagulationsstatus?“

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elias Kugel

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

TABELLENVERZEICHNIS	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	6
ZUSAMMENFASSUNG	7
ABSTRACT.....	8
1. EINLEITUNG.....	9
1.1. ALLGEMEINES ZUM VORHOFFLIMMERN	9
1.1.1. EPIDEMIOLOGIE.....	9
1.1.2. DIAGNOSE	9
1.1.3. KLASSIFIKATION	10
1.1.4. SYMPTOMATIK.....	10
1.1.5. CHA2DS2-VASc-SCORE	10
1.1.8. HAS-BLED-SCORE	11
1.2. STRUKTURELLE VERÄNDERUNGEN AM VORHOF.....	11
1.3. PRÄVENTION THROMBEMBOLISCHER EREIGNISSE	12
1.3.1. GRUNDSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN	12
1.3.2. ORALE ANTIKOAGULATION MIT VITAMIN-K ANTAGONISTEN.....	12
1.3.3. NEUE ORALE ANTIKOAGULANTIEN	13
1.3.4. HERZOHRRVERSCHLUSS	16
1.4. THERAPIEANSÄTZE BEI VORHOFFLIMMERN	17
1.4.1. HERZFREQUENZKONTROLLE UND RHYTHMISIERUNG.....	17
1.4.2. ELEKTRISCHE KARDIOVERSION.....	18
1.4.3. SICHERHEIT DER KARDIOVERSION	18
1.5. DIE BEDEUTUNG DER TRANSÖSOPHAGEALEN ECHOKARDIOGRAPHIE IN DER BEHANDLUNG DES VORHOFFLIMMERNS	19
1.5.1. ENTWICKLUNGSSCHRITTE DER TRANSÖSOPHAGEALEN ECHOKARDIOGRAPHIE (TEE).....	19
1.5.2. DIE ZUVERLÄSSIGKEIT DER TRANSÖSOPHAGEALE ECHOKARDIOGRAPHIE (TEE).....	20
1.5.3. SCHWÄCHEN DER TRANSÖSOPHAGEALE ECHOKARDIOGRAPHIE (TEE).....	20
1.5.4. DIE TRANSÖSOPHAGEALE ECHOKARDIOGRAPHIE (TEE) VOR KARDIOVERSION	21
1.5.5. FRAGESTELLUNG	22
2. MATERIAL UND METHODIK.....	23
2.1. PATIENTENAUSWAHL	23
2.2. ECHOKARDIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNG	24
2.3. STATISTIK.....	25
3. ERGEBNISSE.....	25
3.1. PATIENTENKOLLEKTIV.....	25

3.2.	PATIENTEN MIT LINKSATRIALEM THROMBUS	29
3.3.	PATIENTEN MIT SPONTANECHOKONTRAST	33
3.4.	PRÄDIKTOREN FÜR DAS AUFTRETEN VON SPONTANECHOKONTRAST UND LINKSATRIALER THROMBEN	36
3.5.	PATIENTEN MIT DOKUMENTIERTEN THROMBEMBOLISCHEN EREIGNISSEN IM VERLAUF	37
<u>4.</u>	<u>DISKUSSION</u>	<u>37</u>
4.1.	KERNAUSSAGEN DER UNTERSUCHUNG.....	37
4.2.	LINKSATRIALE THROMBEN IM TEE	38
4.3.	SPONTANECHOKONTRAST IM TEE.....	41
4.4.	ZEITPUNKT DER KARDIOVERSION	44
4.5.	ABSCHLIEßENDE EINSCHÄTZUNG DER TEE-GESTÜTZTEN KARDIOVERSION	45
4.6.	LIMITATIONEN DER STUDIE UND AUSBLICK	48
<u>5.</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>50</u>
<u>6.</u>	<u>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</u>	<u>56</u>
<u>7.</u>	<u>LEBENS LAUF</u>	<u>57</u>
<u>8.</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>59</u>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CHA2DS2-VASc-Score laut aktueller ESC-Leitlinie.....	11
Tabelle 2: Klinische und echokardiographische Daten der Kohorte in Abhängigkeit von der Antikoagulation	29
Tabelle 3: Klinische und echokardiographische Daten der Kohorte in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Thrombus im TEE	30
Tabelle 4: Vorhandensein von LAT in Abhängigkeit von der Antikoagulation	33
Tabelle 5: Klinische und echokardiographische Daten der Kohorte in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Spontanechokontrast im TEE.	33
Tabelle 6: Logistische Regressionsanalyse zur Identifikation von Determinanten für linksatriale Thromben und Spontanechokontrast.....	36

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Angriffspunkte der Antikoagulantien in die Gerinnungskaskade.....	13
Abbildung 2: Prävalenz intrakardialer Thromben in Abhängigkeit vom Regime der Antikoagulation	26
Abbildung 3: Prävalenz von intrakardialen Spontanechokontrast in Abhängigkeit vom Regime der Antikoagulation	27
Abbildung 4: Altersverteilung mit Standardabweichung in Abhängigkeit vom Antikoagulationsregime.....	28
Abbildung 5: CHA2DS2-VASc-Score mit Standardabweichung in Abhängigkeit vom Antikoagulationsregime.....	28
Abbildung 6: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit Standardabweichung in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Thrombus	31
Abbildung 7: Prävalenz linksatrialer Thromben in Abhängigkeit vom Antikoagulationsregime.....	31
Abbildung 8: Patienten ohne linksatriale Thromben in Abhängigkeit vom Antikoagulationsregime.....	32
Abbildung 9: CHA2DS2-VASc-Score mit Standardabweichung in Abhängigkeit vom Vorhandensein von SEC.....	34
Abbildung 10: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit Standardabweichung in Abhängigkeit vom Vorhandensein von SEC	35
Abbildung 11: Prävalenz des Spontanechokontrasts in Abhängigkeit vom Antikoagulationsregime.....	35
Abbildung 12: Anzahl der thrombembolischen Ereignisse in Abhängigkeit vom Antikoagulationsregime.....	37

Abkürzungsverzeichnis

VKA	Vitamin K Antagonisten
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
RR	Blutdruck
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
NT-Pro BNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
BNP	brain natriuretic peptide
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LAD	Linksatrialer Durchmesser
SEC	Spontanechokonstrast
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAT	Linksatrialer Thrombus
LA	Linker Vorhof
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds-Ratio
INR	international normalized ratio
ROC	receiver operating characteristic, Grenzwertoptimierungskurve
kraniale MRT	kraniale Magnetresonanztomographie
COPD	chronic obstructive pulmonary disease

Zusammenfassung

Die Prävalenz des Vorhofflimmerns nimmt aufgrund des demographischen Wandels insbesondere in den Industrieländern zu und ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Neben interventionellen und medikamentösen Therapien hat die elektrische Kardioversion als Maßnahme zur Rhythmisierung weiterhin einen wichtigen Stellenwert in der Behandlung des Vorhofflimmerns. Die aktuelle ESC-Leitlinie empfiehlt bei Vorhofflimmern, das über 48 Stunden andauert, die Kardioversion nach 3-wöchiger Antikoagulation durchzuführen. Abweichend hiervon wird in Deutschland vor jeder Kardioversion, unabhängig vom Antikoagulationsregime und der Dauer der Antikoagulation, eine TEE durchgeführt. Um die Rationale dieser beiden Vorgehen zu vergleichen, haben wir an einem Krankenhaus der sekundären Regelversorgung die echokardiographischen Befunde und Arztbriefe von 403 Patienten retrospektiv untersucht. Primär untersucht wurde die Prävalenz von Thromben und Spontanechokontrast im TEE sowie klinische und echokardiographische Prädiktoren hierfür.

Insgesamt war bei 41 Patienten (10,2%) ein intrakardialer linksatrialer Thrombus nachweisbar und bei 154 Patienten (38,2%) Spontanechokontrast. Als Prädiktor für Thromben ließ sich ausschließlich eine reduzierte LV-EF identifizieren. Prädiktoren für Spontanechokontrast waren eine reduzierte LV-EF, ein erhöhter CHA₂DS₂-VASc-Score sowie die Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten im therapeutischen Bereich.

Aufgrund der hohen Inzidenz an Thromben sowie an Spontanechokontrast empfehlen wir das TEE-gestützte Vorgehen zwingend bei Patienten, die Prädiktoren hierfür aufweisen.

Abstract

The prevalence of atrial fibrillation is increasing because of the demographic change, especially in industrialized countries, and is linked to an increased morbidity and mortality. Besides the interventional and a medicinal approach, electrical cardioversion proves to be very profitable as an rhythmization treatment of atrial fibrillation. The current ESC-guidelines recommend cardioversion in atrial fibrillation that lasts for more than 48 hours after 3 weeks of anticoagulation therapy. Divergent from this recommendation, every patient in Germany undergoes transoesophageal echocardiography (TOE) before cardioversion, independent from the regime and the duration of anticoagulation. To compare the idea of these two approaches, we evaluated the reports and physician's letters of 403 patients retrospectively at a hospital of regional regular care. Primarily, we evaluated the prevalence of thrombus and spontaneous echocardiographic (SEC) contrast in the TOE as well as clinical and echocardiographic parameters.

Our research shows that 41 patients (10,2%) had a left-atrial thrombus and 154 patients (38,2%) had spontaneous echocardiographic contrast. As a predictor for thrombus we could only identify a reduced left-ventricular ejection fraction (LV-EF). Predictors for spontaneous echocardiographic contrast were: a reduced LV-EF, an elevated CHA₂DS₂-VASc-Score and oral anticoagulation with vitamin K antagonists in therapeutic range.

Because of the high incidence of thrombus and spontaneous echocardiographic contrast, we recommend a TOE-guided approach for those patients with predictors for these conditions.

1. Einleitung

1.1. Allgemeines zum Vorhofflimmern

1.1.1. Epidemiologie

Vom Vorhofflimmern sind (Stand 2010) weltweit 33,5 Millionen Menschen betroffen: 20,9 Millionen Männer und 12,6 Millionen Frauen [1]. Die geschätzte altersangepasste Prävalenz des Vorhofflimmerns hat von 1990 bis 2010 zugenommen. Während 1990 pro 100000 Menschen 569,5 (0,57 %) Männer und 359,9 Frauen (0,36%) betroffen waren, waren es im Jahr 2010 bereits 596,2 (0,60 %) Männer und 373,1 (0,37%) Frauen von 100000. In den Industrieländern war dieser Anstieg der Prävalenz stärker als in den Entwicklungsländern. Die niedrigste Prävalenz des Vorhofflimmerns ist im Asien-Pazifik Gebiet und die höchste in Nordamerika zu verzeichnen. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter deutlich zu. Der demographische Wandel, der durch ein höheres Durchschnittsalter der Bevölkerung gekennzeichnet ist, ist ein möglicher Erklärungsansatz für die höhere Prävalenz des Vorhofflimmerns in den Industrieländern.

Vorhofflimmern ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert, einem erhöhten Schlaganfall-Risiko und vermehrter Herzinsuffizienz [2]. Bezüglich der Mortalität gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede: Das Vorhofflimmern erhöht das Risiko einer Frau zu sterben um das 1,9-fache, bei einem Mann um das 1,5 fache [3].

Die Erkrankung ist ebenfalls sozioökonomisch relevant: Patienten mit Vorhofflimmern besuchen in Deutschland durchschnittlich 13 mal pro Jahr einen Arzt, dabei ist in 84% der Fälle das Vorhofflimmern der Grund für den Arztbesuch.

Vorhofflimmern verursacht jährlich durchschnittliche Kosten von 664 € pro Patient. Den größten Anteil davon (43,5% der Gesamtkosten) machen stationäre Behandlungsleistungen aus, gefolgt von den ambulanten Behandlungskosten (22,8%) und den Kosten der Antikoagulation (7,8%) [4].

1.1.2. Diagnose

Vorhofflimmern wird mit Hilfe eines Elektrokardiogramms diagnostiziert und wird laut ESC-Leitlinie als eine mindestens 30 Sekunden anhaltende Phase absolut irregulärer RR-Abstände ohne klar abgrenzbare P-Welle definiert [5].

1.1.3. Klassifikation

Vorhofflimmern kann in 5 verschiedene Kategorien unterteilt werden.

- 1) Erstmalig diagnostiziertes Vorhofflimmern – unabhängig von der Dauer und der Schwere der Symptome.
- 2) Paroxysmales Vorhofflimmern hält maximal 7 Tage an oder wird innerhalb von 7 Tagen terminiert.
- 3) Persistierendes Vorhofflimmern hält definitionsgemäß mehr als 7 Tage an oder wird nach mehr als 7 Tagen medikamentös respektive elektrisch kardiovertiert.
- 4) Langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern hält über ein Jahr an und es wird eine Rhythmisierung angestrebt.
- 5) Das permanente Vorhofflimmern wird vom Patienten und Arzt akzeptiert und von einer Rhythmisierung wird Abstand genommen.

Die Differenzierung zwischen paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern ist nicht immer klar zu treffen, da es auch gemischte Formen gibt. In diesem Fall sollte die überwiegende Form für die Klassifikation verwendet werden. Sofern bei einem Patienten mit permanentem Vorhofflimmern die Entscheidung zur Rhythmisierung fällt, sollte dieses als langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern klassifiziert werden [5].

1.1.4. Symptomatik

Die Symptomatik des Vorhofflimmerns wird laut aktuellen Leitlinien nach der modifizierten EHRA-Klassifikation (Modified European Heart Rhythm Association symptom scale) erfasst [6]. Stadium 1 wird für Patienten ohne jegliche Symptome verwendet, Stadium 2a für Patienten mit milden Symptomen, die die Alltagsaktivitäten jedoch nicht beeinflussen. Stadium 2b wird für Patienten verwendet, die durch die Symptome belastet, aber nicht in ihrer Alltagsaktivität eingeschränkt sind. Stadium 3 beschreibt schwere Symptome, die die Alltagsaktivität limitieren. Stadium 4 wird für Patienten verwendet, die das Vorhofflimmern so sehr beeinträchtigt, dass eine normale Alltagsaktivität nicht mehr möglich ist.

1.1.5. CHA2DS2-VASc-Score

Vorhofflimmern wirkt thrombogen und erhöht das Risiko schwerer Schlaganfälle.

Zur Evaluation des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern wird seit der ESC-Leitlinie von 2010 der CHA2DS2-VASc-Score empfohlen [7]. Die Berechnung

erfolgt anhand der Risikofaktoren, die in Tabelle 1 aufgeführt sind. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt eine orale Antikoagulation für Männer ab einem CHA2DS2-VASc-Score von 1 und für Frauen ab einem Score von 2. Das Risiko einer Blutung sowie die persönliche Präferenz des Patienten sollten dabei mitberücksichtigt werden [5].

Risikofaktor	Punkte
Herzinsuffizienz (Reduzierte LV-EF oder Zeichen einer Herzinsuffizienz)	+ 1
Arterieller Hypertonus (antihypertensive Therapie oder RR > 140/90 mmHg zu mindestens zwei Zeitpunkten)	+ 1
Alter: 75 Jahre oder älter	+ 2
Diabetes mellitus (Nüchtern Blutzucker > 125 mg/dL (7 mmol/L) oder antidiabetische Therapie oder Therapie mit Insulin)	+ 1
Schlaganfall, Transitorisch ischämische Attacke oder Thrombembolien in der Vorgeschichte	+ 2
Vaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, pAVK oder Aortenplaque)	+ 1
Alter 65 - 74	+ 1
Geschlecht (weiblich)	+ 1

Tabelle 1: CHA2DS2-VASc-Score laut aktueller ESC-Leitlinie [5]

1.1.6. HAS-BLED-Score

Zur Evaluation des Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation gibt es verschiedene Scores; die aktuelle Leitlinie verwendet unter anderem den HAS-BLED-Score: Dieser erfasst arterielle Hypertonie, gestörte Leber- oder Nierenfunktion, Schlaganfälle oder Blutungen in der Vorgeschichte oder eine Prädisposition für Blutungen sowie labile INR Werte, ein Alter > 65 Jahren und den Konsum von Alkohol oder Medikamenten, die die Blutgerinnung beeinflussen. Jeder Faktor wird mit einem Punkt bewertet und ein Score >3 spricht für ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko [8].

1.2. Strukturelle Veränderungen am Vorhof

Durch Bluthochdruck, strukturelle Herzerkrankungen und Vorhofflimmern selbst kommt es zu strukturellen Umbauprozessen des Vorhofes, die histologisch nachweisbar sind [9].

Abhängig von den Komorbiditäten zeigen sich unterschiedliche histologische Merkmale. Bei Patienten mit Vorhofflimmern ohne Komorbidität zeigte sich in 66% der Fälle das Bild einer Myokarditis, in 17% der Fälle ein Befund passend zu einer nicht-inflammatorischen Kardiomyopathie und in 17 % der Fälle eine ungleichmäßige Fibrose. Diese strukturellen und funktionellen Veränderungen im Vorhof sowie der verlangsamte Blutfluss begünstigen das Auftreten von Thromben im Vorhof [10]. Lim et al. konnten durch das Auslösen von Vorhofflimmern und hochfrequente atriale Stimulation nachweisen, dass es unabhängig vom Rhythmus zu einer verstärkten Plättchenaktivierung und Thrombingeneration kommt. Durch das Vorhofflimmern kam es zusätzlich zur endothelialen Dysfunktion und Entzündungsreaktion. Hohe Herzfrequenzen scheinen generell thrombogen zu wirken, dieser Effekt wird anscheinend durch Vorhofflimmern noch verstärkt.

1.3. Prävention thrombembolischer Ereignisse

1.3.1 Grundsätzliche Überlegungen

Vitamin K Antagonisten sind seit langem ein effektives Mittel, um bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern die Schlaganfallrate um ca. 60 % zu reduzieren. Das Risiko zu versterben wird um ca. 25% gesenkt [11]. Auch im Vergleich mit Thrombozytenaggregationshemmern zeigen sich Vitamin K Antagonisten um etwa 40% effektiver.

1.3.1. Orale Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten

Interaktion mit Nahrungsmitteln und Medikamenten sowie die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen des INR-Wertes erschweren die Handhabbarkeit der Medikation mit Vitamin K Antagonisten [12]. Es wird davon ausgegangen, dass darunter die Patientenadhärenz leidet. In einer Studie der Universität Boston nahmen 26 % der Patienten ab 80 Jahren innerhalb des ersten Jahres kein Warfarin mehr ein [13]. Kongruent zu diesen Untersuchungen empfiehlt die Leitlinie bei Beginn einer Antikoagulation NOAKs gegenüber Vitamin-K-Antagonisten zu bevorzugen [5].

Es gibt dennoch Indikationen, bei denen die aktuelle Leitlinie explizit Vitamin K-Antagonisten empfiehlt: Dazu zählen das valvuläre Vorhofflimmern und das Vorhandensein einer mechanischen Herzklappe. Exemplarisch konnte gezeigt werden, dass Dabigatran im direkten Vergleich mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit

mechanischen Herzklappen mit einem deutlich erhöhten Risiko für thrombembolische Komplikationen und Blutungen assoziiert ist [14].

1.3.2. Neue orale Antikoagulantien

Bei Patienten mit Vorhofflimmern, die bisher keine Antikoagulation erhalten haben, werden vermehrt neue orale Antikoagulantien eingesetzt: In Dänemark beispielsweise stellte Dabigatran vom 22. August 2011 bis zum 31. Oktober 2013 bei Patienten, die neu auf eine orale Antikoagulation eingestellt wurden, mit 38 % den größten Anteil unter den neuen oralen Antikoagulantien dar [15]. Rivaroxaban wurde bei 7 % der Patienten verschrieben, Apixaban bei 1 % und die restlichen 53 % der Patienten erhielten Warfarin. Zum Ende des untersuchten Zeitraums im Oktober 2013 betrug der Anteil der Patienten, die neu Warfarin und Dabigatran erhielten, jeweils 40 %, Apixaban und Rivaroxaban nahmen 20 % der Patienten ein. Zahlreiche Studien sind durchgeführt worden, um die Sicherheit der neuen oralen Antikoagulantien gegenüber den älteren Vitamin K Antagonisten zu vergleichen.

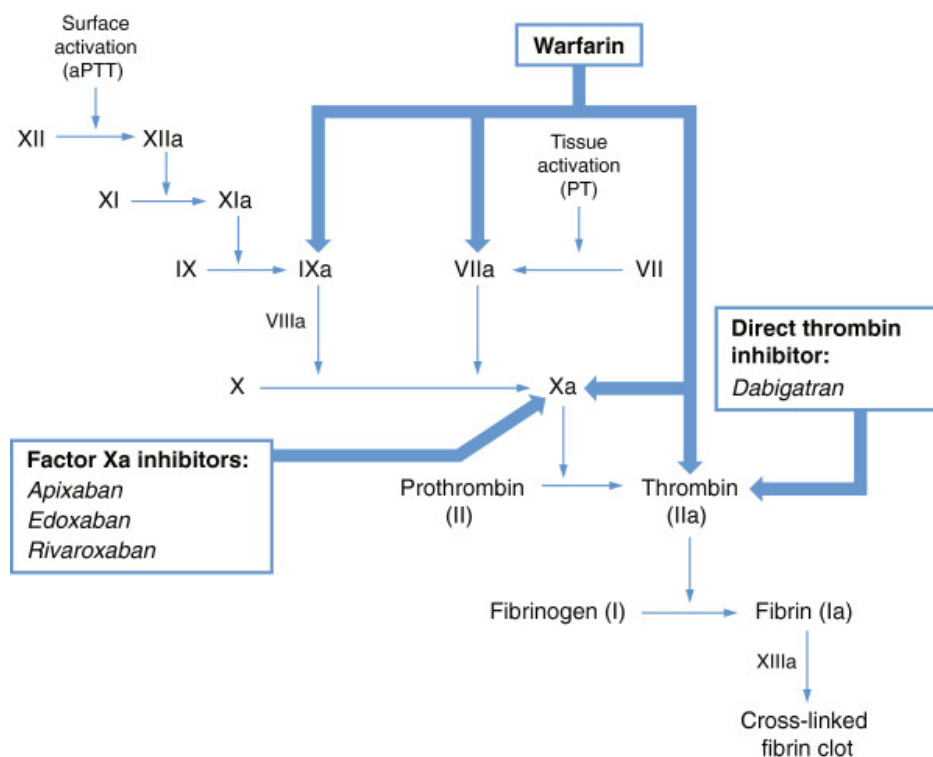


Abbildung 1: Angriffspunkte der Antikoagulantien in die Gerinnungskaskade [18]

In der ARISTOTLE Studie wurden 18201 Patient untersucht, die entweder Apixaban (5 mg - 2 mal täglich) oder Warfarin (Ziel INR 2,0-3,0) erhielten [16]. Primärer Endpunkt waren ischämischer bzw. hämorrhagischer Schlaganfall oder systemische Embolien. Im Ergebnis traten in der Apixaban Gruppe insgesamt 1,27 % Ereignisse pro Jahr auf im Gegensatz zu 1,6 % in der Warfaringruppe auf. Es zeigten sich signifikant weniger schwere Blutungen (- 2,13 % pro Jahr) unter Apixaban als unter Warfarin (3,09%). Weiterhin traten weniger hämorrhagische Schlaganfälle unter Apixaban auf, und die Gesamtsterblichkeit war unter Apixaban (3,52 % pro Jahr) ebenfalls niedriger als unter Warfarin (3,94 % pro Jahr). Apixaban zeichnet sich weiterhin durch eine lediglich 25 %-ige renale Ausscheidung aus.

In der RELY-Studie wurden 18113 Patienten mit Vorhofflimmern und einem erhöhten Risiko für einen Schlaganfall eingeschlossen und erhielten entweder verblindet Dabigatran 110 mg bzw. 150 mg zweimal täglich oder unverblindet Warfarin [12]. Der primäre Endpunkt bestand aus Schlaganfällen oder systemischen Embolien. Nach durchschnittlich 2 Jahren erlitten in der Warfaringruppe 1,69% der Patienten jährlich ein Ereignis, im Gegensatz zu 1,53% der Patienten mit 110 mg Dabigatran (2-mal täglich) und 1,11 % mit 150 mg Dabigatran (2 mal täglich). Schwere Blutungsereignisse erlitten 3,36 % der Patienten pro Jahr der Warfaringruppe, 2,71 % in der Gruppe mit 110 mg Dabigatran und 3,11% in der Gruppe mit 150 mg Dabigatran. Die Mortalität war mit 4,13% am höchsten in der Warfaringruppe, mit 3,75 % etwas niedriger unter Medikation mit 110 mg Dabigatran und am niedrigsten (3,64%) in der Gruppe der Patienten, die 150 mg Dabigatran erhielten.

Zusammenfassend ist Dabigatran in reduzierter Dosis (110 mg - 2-mal täglich) ähnlich effektiv wie Warfarin bei niedrigerem Blutungsrisiko. Dabigatran 150 mg (2-mal täglich) kann die Zahl der Schlaganfälle und systemischen Embolien gegenüber Warfarin reduzieren, führt aber zu ähnlich vielen Blutungen wie Warfarin.

Die Autoren diskutieren darüber, ob sich die Vorteile des Dabigatrans durch die zweimal tägliche Gabe erklären lassen, da bei einer Halbwertszeit von 12-17 Stunden geringere Schwankungen als unter Warfarin sichergestellt werden können. Zudem hemmt Warfarin die Koagulation weitreichender: Durch die Inhibition der Faktoren II, VII, IX, X sowie Protein C und S. Dabigatran hingegen hemmt nur Thrombin, sodass Teile des Gerinnungssystems erhalten bleiben könnten und eventuell über diesen Mechanismus das Risiko einer Blutung reduziert wird.

Die Patienten in der Warfaringruppe waren nur zu 64 % im therapeutischen Bereich bezüglich des INRs, was eine deutliche Limitation und Einschränkung der Therapie mit Warfarin darstellt. Nicht in allen Bereichen zeigte sich Dabigatran überlegen. Die Patienten, die Dabigatran 150 mg zwei Mal täglich einnahmen, hatten ein signifikant höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen gegenüber den Patienten, die Warfarin einnahmen.

In der ENGAGE AF-TIMI 48 wurden 21105 Patienten eingeschlossen, um randomisiert und doppelt verblindet die Wirkung von Edoxaban 60 mg oder 30 mg gegen Warfarin zur Therapie von Vorhofflimmern zu vergleichen [17]. Der primäre Endpunkt waren Schlaganfälle und systemische Embolien. Der Sicherheitsendpunkt waren schwere Blutungen. Der primäre Endpunkt trat in der Warfaringruppe bei 1,50% der Patienten jährlich auf, in der Hochdosis-Edoxabangruppe (60 mg) nur bei 1,18 % der Patienten und in der Niedrigdosis-Edoxabangruppe (30 mg) bei 1,61 % der Patienten. Die jährliche Wahrscheinlichkeit schwerwiegender Blutungen lag bei 3,43% unter Warfarintherapie gegenüber 2,75 % unter hochdosiertem Edoxaban und 1,61 % unter niedrigdosiertem Edoxaban. Zudem wurden unter beiden Edoxaban-Regimen weniger kardiovaskuläre Todesfälle beobachtet als unter Warfarin.

Niedrig dosiertes Edoxaban erhöht das Risiko einen Schlaganfall oder eine Embolie zu erleiden gegenüber Warfarin, führt aber zu deutlich weniger schweren Blutungen. Hoch dosiertes Edoxaban hingegen reduziert die Zahl der Embolien und Schlaganfälle und führt ebenfalls zu weniger schweren Blutungen. Lediglich gastrointestinale Blutungen treten unter hoch dosiertem Edoxaban häufiger auf.

Rivaroxaban ist ein Faktor Xa- Inhibitor und wurde in der Rocket-AF Studie mit Warfarin verglichen [18]. Eingeschlossen wurden 14264 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfallrisiko, die doppelt verblindet und randomisiert entweder Rivaroxaban (20 mg bzw. 15 mg bei eingeschränkter Nierenfunktion) oder Warfarin erhielten. Der primäre Endpunkt im Sinne eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie trat in der Rivaroxabangruppe bei 1,7% der Patienten pro Jahr auf - in der Warfaringruppe hingegen bei 2,2 % pro Jahr. Klinisch relevante Blutungen traten bei 14,9 % der Patienten pro Jahr unter Therapie mit Rivaroxaban auf - bzw. bei 14,5 % unter Warfarin. Signifikante intrakranielle Hämorrhagien traten signifikant seltener unter Rivaroxaban auf (0,5 % dem gegenüber 0,7% unter Warfarin), auch tödliche Blutungen waren seltener unter Rivaroxaban. Allerdings kam es in der Rivaroxabangruppe häufiger zu schweren gastrointestinalen Blutungen.

1.3.3. Herzohrverschluss

Die aktuelle Leitlinie rät in einer IIB Empfehlung für Patienten mit Kontraindikation zur dauerhaften Antikoagulation die Implantation eines Verschlusssystems für das linke Herzohr [5]. Es wird Bezug genommen auf die PROTECT-AF Studie, die den mechanischen Verschluss des linken Herzohres (mittels WATCHMAN®) mit der Warfarintherapie vergleicht [19]. Es wurden über 700 Patienten eingeschlossen und als Endpunkt wurden Schlaganfälle, systemische Embolie und kardiovaskuläre bzw. jegliche Todesfälle untersucht. Die Patienten mit einem Okkludersystem hatten mit 8,4% Ereignissen ein niedrigeres Risiko als die Patienten in der Warfaringruppe (13,9% Ereignisse). Die Device-Gruppe war ebenfalls bezüglich der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität der Warfarin-Gruppe überlegen. Die Device-Implantation ist mit verschiedenen Komplikationen assoziiert - jedoch zeigt sich im Vergleich zu einer chronischen Antikoagulation ein ähnliches Sicherheitsprofil. Nach Implantation des Device erhielten die Patienten Aspirin und Warfarin für 45 Tage, danach duale Plättchenaggregationshemmung mit Clopidogrel und ASS für 6 Monate und im Anschluss eine Monotherapie mit ASS. Die Daten lassen sich nicht auf Patienten mit einer absoluten Kontraindikation für orale Antikoagulantien anwenden. Die dargestellten Daten können zudem nicht auf Patienten mit neuen oralen Antikoagulantien übertragen werden. Eine aktuelle prospektive nicht-randomisierte Studie legt jedoch nahe, dass ein Herzohrverschluss auch ohne konsekutive Antikoagulation mit Warfarin sicher möglich ist [20]. Die Ergebnisse der prospektiven, randomisierten ASAP-TOO Studie zum Vergleich eines Herzohrverschlusses mit einer Thrombozytenaggregationshemmung bzw. ohne Therapie bei Patienten mit absoluter Kontraindikation für eine orale Antikoagulation sind aktuell ausstehend [21]. Es ist geplant, die Patienten im Verhältnis 2:1 der Implantation des WATCHMAN®-Systems bzw. der Kontrollgruppe zuzuführen. Es sollen 888 Patienten an 100 Untersuchungsorten eingeschlossen werden.

Ein chirurgischer Verschluss des Herzohrs kann laut der aktuellen Leitlinie als IIB Empfehlung bei kardiochirurgischen oder thorakoskopischen Eingriffen zur Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern erwogen werden [5].

1.4. Therapieansätze bei Vorhofflimmern

1.4.1. Herzfrequenzkontrolle und Rhythmisierung

Neben der Schlaganfallprävention ist auch die Frequenz- bzw. Rhythmuskontrolle ein wichtiger Bestandteil der Therapie des Vorhofflimmerns [5]. In Abhängigkeit von der Symptomatik des Patienten sollte eine Frequenzkontrolle gegenüber einer Rhythmuskontrolle erwogen werden und bei der Rhythmuskontrolle besteht die Wahl zwischen medikamentösen sowie interventionellen Verfahren. In einer systematischen Analyse von 162 Studien zeigte sich die Herzfrequenzkontrolle bei älteren Patienten mit geringer Symptomatik ähnlich effizient in Bezug auf die Anzahl der Schlaganfälle, die kardiale und die Gesamtmortalität wie die medikamentöse Rhythmuskontrolle. Die Pulmonalvenenisolation zeigte sich bei jüngeren Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und allenfalls leicht ausgeprägter struktureller Herzerkrankung der medikamentösen Rhythmuskontrolle überlegen [22].

Zahlreiche Studien und Meta-Analysen zeigten bisher keine zweifelsfreie Überlegenheit einer Rhythmuskontrolle gegenüber der Frequenzkontrolle bezüglich des Überlebens [23]. Die aktuell publizierte CASTLE-AF Studie legt nahe, dass eine Katheterablation bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz einer medikamentösen Therapie überlegen sein kann [24]. In der Ablationsgruppe zeigte sich eine niedrigere Gesamtmortalität und eine geringere Hospitalisationsrate aufgrund von Herzinsuffizienz. Einschränkend muss erwähnt werden, dass von initial 3013 gescreenten Patienten lediglich 363 Patienten tatsächlich eingeschlossen wurden. Zudem räumen die Autoren der Studie selbst ein, dass weniger Ereignisse als erwartet im Beobachtungszeitraum eintraten. Aus der Gruppe der Patienten, die initial für eine Katheterintervention geplant waren, wechselten 28 (15,6%) in die medikamentöse Gruppe. Weiterhin gab es signifikante Unterschiede in den Basischarakteristika bezüglich der Genese der Kardiomyopathie. In der medikamentösen Gruppe litten 52% der Patienten an einer ischämischen Kardiomyopathie und die restlichen an einer nicht-ischämischen. In der Gruppe der Katheterablation waren es hingegen nur 40% der Patienten mit einer ischämischen Genese der Kardiomyopathie. Zudem war aufgrund des Studiendesigns keine komplette Verblindung möglich. Diese oben genannten Limitationen schränken die Aussagekraft der Studie ein, sodass weitere Studien zu diesem Thema erforderlich sind. In der kürzlich veröffentlichten CABANA-Studie wurden 2204 Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern an 126 Zentren in 10 verschiedenen Ländern

untersucht [25]. Hinsichtlich des primären kombinierten Endpunkts (bestehend aus Tod, Herztod, schwerem Apoplex und schwerer Blutung) zeigten sich keine signifikanten Vorteile der Pulmonalvenenisolation gegenüber der medikamentösen Therapie. Die Autoren diskutieren allerdings die hohe Cross-Over-Rate. Wird diese bei der Auswertung berücksichtigt, zeigt sich die Pulmonalvenenisolation signifikant überlegen. Aktuell ausstehende Studien zu diesem Thema sind die AMICA Studie und die RAFT-AF-Studie [26, 27].

1.4.2. Elektrische Kardioversion

Unstrittig ist aber, dass bei schwer symptomatischen oder hämodynamisch instabilen Patienten die elektrische Kardioversion die Methode der Wahl ist. Sie kann aber auch elektiv zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus erfolgen [5].

Die Leitlinie empfiehlt während der Kardioversion eine Sedation mittels Midazolam oder Propofol unter regelmäßigem Monitoring des Blutdrucks und der Sauerstoffsättigung. Eine biphasische Schockabgabe erweist sich in prospektiven Untersuchungen effizienter (geringere Energie erforderlich) als eine monophasische und wird deshalb auch von der Leitlinie empfohlen [28].

1.4.3. Sicherheit der Kardioversion

Eine elektrische Kardioversion birgt das Risiko eines Schlaganfalls. Dieses kann durch den Einsatz von Antikoagulation deutlich reduziert werden [29]. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt eine Antikoagulation bei Vorhofflimmern, das länger als 48 Stunden andauert, für 3 Wochen vor und mindestens 4 Wochen nach der Kardioversion [5]. Zu dieser Praxis liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor. Die Leitlinie nimmt hier Bezug auf eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2014 [30]. Diese ergab, dass das Gesamtrisiko, im Rahmen einer Kardioversion (innerhalb von 48 Stunden nach dem ersten Auftreten des Vorhofflimmerns, ohne Antikoagulation) einen Schlaganfall zu erleiden, bei 0,7% liegt. Wichtig ist jedoch auch, dass das Risiko mit der Zeit zunimmt. Bei Patienten, die innerhalb von 12 Stunden nach dem ersten Auftreten des Vorhofflimmerns kardiovertiert wurden, betrug das Risiko lediglich 0,3 % - im Gegensatz zu einer Kardioversion nach 24 Stunden – hier steigt das Risiko auf 1,1%. Ein Zeitraum von über 12 Stunden bis zur Kardioversion ist ein Prädiktor für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse.

Retrospektive Studien verweisen darauf, dass intrakardiale Thromben häufiger unter Vitamin K Antagonisten (VKA) auftreten als unter Rivaroxaban [31]. Aktuell konnte dies auch in prospektiven Untersuchungen nachgewiesen werden: 2,5 % der intrakardialen Thromben traten unter neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) und doppelt so viele (5,3%) unter VKA auf [32]. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass zahlreiche Patienten unter VKA-Antagonisten mit dem INR nicht im Zielbereich waren.

In verschiedenen Studien konnten auch Prädiktoren für das Auftreten intrakardialer Thromben analysiert werden. Diese waren: das Vorhandensein eines thromboembolischen Ereignisses in der Vorgeschichte, das Fehlen einer oralen Antikoagulation, ein arterieller Hypertonus, ein erhöhter BMI, Tachykardie-assoziierte Kardiomyopathien. Echokardiographisch zeigten sich als Prädiktoren: das Auftreten von Spontanechokontrast und ein reduzierter Fluss im linken Herzohr. Ein laborchemischer Prädiktor war ein erhöhtes Kreatinin-Level bzw. eine erniedrigte GFR. Bei 2/3 der Patienten mit einem Thrombus unter OAK zeigte sich ein erhöhter CHA2DS2-Vasc-Score oder ein thromboembolisches Ereignis in der Vorgeschichte. Bei 1/3 der Patienten traf jedoch keiner der beiden Fälle zu, sodass hier andere Mechanismen zugrunde liegen müssen [32]. In retrospektiven Analysen konnten ebenfalls ein erhöhter CHA2DS2-Vasc Score, eine reduzierte LV-EF, ein vergrößertes linkes Atrium, das Auftreten von vaskulären Erkrankungen und länger andauerndes Vorhofflimmern als Prädiktoren für das Auftreten von Thromben identifiziert werden [31].

1.5. Die Bedeutung der transösophagealen Echokardiographie in der Behandlung des Vorhofflimmerns

1.5.1. Entwicklungsschritte der transösophagealen Echokardiographie (TEE)

Bereits 1976 wird von ersten „transösophagealen Echokardiographien“ im M-Mode berichtet [33]. In einer Studie von Frazin et al. wurden 38 Patienten mit COPD sowohl von transthorakal als auch transösophagealen kardial untersucht [34]. Beurteilt wurde der Durchmesser der Aortenklappe, der Durchmesser des linken Vorhofs, die Aortenwurzel sowie die mitt-diastolische Schussgeschwindigkeit der Mitralklappe. Die Autoren konnten zeigen, dass lediglich 18 der transthorakalen Echokardiographien ausreichende diagnostische Qualitäten boten, im Gegensatz dazu konnten von transösophageal alle Patienten ausreichend beurteilt werden.

Seitdem gab es zahlreiche Weiterentwicklungen und es kristallisierte sich im Verlauf heraus, wofür die transösophageale Echokardiographie besonders geeignet ist: Mügge et al. gelang es zu zeigen, dass die transösophageale Echokardiographie (TEE) insbesondere bei der Darstellung von Thromben im linken Herzohr den transthorakalen Echokardiographie überlegen ist [35]. Aus diesem Grund hat die TEE laut Leitlinie ihren Stellenwert beim Vorhofflimmern zur Evaluation von intrakardialen Thromben vor Kardioversion oder Katheterablation [5].

1.5.2. Die Zuverlässigkeit der transösophageale Echokardiographie (TEE)

Die TEE ist in 93-100 % der Fälle in der Lage einen Thrombus im linken Vorhof zu erkennen [36]. Manning et al. veröffentlichten bereits 1995 eine prospektive Untersuchung an 231 Patienten [37]. Alle Patienten wurden transösophageal untersucht und zeitnah einer herzchirurgischen Operation zugeführt. In der TEE wurden 14 linksatriale Thromben identifiziert, von denen intraoperativ 12 nachgewiesen werden konnten (86%).

Die TEE liefert allerdings nicht nur Informationen über das Vorhandensein und die Abwesenheit von Thromben; sie ermöglicht auch eine genaue Untersuchung der anatomischen Beschaffenheit des Herzohres und eine Einschätzung des Risikos einer Thrombusbildung [38]. Eine reduzierte Flussgeschwindigkeit sowie ein vergrößerter linksatrialer Diameter sind mit einer erhöhten Thrombogenität assoziiert [39]. Damit können mittels der TEE die Morphologie und die Funktionalität des linken Herzohres beurteilt werden. Bei unklaren Befunden ist zur Verifizierung auch eine Untersuchung mit Ultraschallkontrastmittel möglich. Aus den genannten Gründen ist die TEE die verbreitete Methode zum Ausschluss linksatrialer Thromben [38].

1.5.3. Schwächen der transösophageale Echokardiographie (TEE)

Die TEE liefert bei der Frage nach Thromben auch falsch-positive Resultate: Zum einen können Musculi pectinati, Sludge oder dichter Spontanechokонтast fälschlicherweise als Thrombus eingestuft werden [36].

Zum anderen konnten Black et al. zeigen, dass auch bei Patienten, bei denen ein Thrombus ausgeschlossen wurde, dennoch im Verlauf thromboembolische Ereignisse auftraten [40]. Black et al. untersuchten 17 Patienten mit stattgehabten embolischen Ereignissen nach TEE-gestützter Kardioversion. Bei keinem der untersuchten Patienten konnte ein Thrombus festgestellt werden, allerdings wiesen 5 Patienten Spontanechokонтast auf.

Weiterhin stellt die TEE eine semi-invasive Untersuchung mit potentiell auch lebensbedrohlichen Komplikationen dar (z.B. Ösophagusperforation). Im nicht-operativen Setting treten verschiedenen Studien zufolge bei 0,18 % bis 2,8 % der Untersuchung leicht- bis mittelgradige Komplikationen auf und können den Oropharynx, den Ösophagus, den Magen und weitere Organe betreffen [41-43].

1.5.4. Die transösophageale Echokardiographie (TEE) vor Kardioversion

Die TEE eröffnet aufgrund ihrer diagnostischen Genauigkeit bei der Erkennung linksatrialer Thromben eine Möglichkeit, auf die 3-wöchige Antikoagulation zu verzichten und die Kardioversion vorzuziehen: Falls das Vorhofflimmern länger als 48 Stunden besteht, der Patient allerdings nicht 3 Wochen antikoaguliert war, so empfiehlt die aktuelle ESC-Leitlinie eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss von Thromben vor Kardioversion durchzuführen [5]. Eine multizentrische, randomisierte, prospektive Studie aus dem Jahr 2001 zeigte keinen Unterschied bezüglich des Auftretens von Embolien bei Antikoagulation über drei Wochen bzw. einer Kardioversion nach Ausschluss von Thromben in der transösophagealen Echokardiographie [44]. Dieses Vorgehen bietet weiterhin eine Reihe von Vorteilen:

- 1.) Es gibt Hinweise darauf, dass bei einer frühen Kardioversion der Sinusrhythmus häufiger wiederhergestellt werden kann [45].
- 2.) Pathophysiologisch liegt nahe, dass die Rezidivrate des Vorhofflimmerns gesenkt wird, da durch eine frühe Kardioversion atriales Remodelling verhindert wird [46, 47].
- 3.) Insbesondere ältere Patienten sind vor Kardioversion häufig nicht suffizient antikoaguliert [48]. Carlsson et al. konnten zeigen, dass von den Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, nur 39,6% adäquat antikoaguliert waren. Diese Patienten können nach TEE der Kardioversion zugeführt werden.
- 4.) Durch die verkürzte Zeit der Antikoagulation kann das Blutungsrisiko reduziert werden. [46]

Dem gegenüber stehen einige Nachteile der TEE-gestützten Kardioversion:

- 1.) Der semi-invasive Charakter der TEE mit potentiellen Komplikationen.
- 2.) Die Untersuchung erfordert erfahrenes Personal und verursacht zusätzliche Kosten.
- 3.) Der sichere Ausschluss eines Thrombus vor Kardioversion kann durch das Auftreten von Spontenechokонтast, das unter anderem durch einen langsamen

Blutfluss im Vorhof verursacht wird, erschwert oder unmöglich gemacht werden [46, 49]. In der aktuellen Leitlinie wird keine Empfehlung bezüglich des Auftretens von Spontanechokонтраст vor Kardioversion ausgesprochen [5]. Einige Autoren sehen dieses Phänomen in Zusammenhang mit einem erhöhten thrombembolischen Risiko [50], während andere dieses als eher gering einstufen [51]. Wie es zu werten ist, bleibt daher strittig.

- 4.) Durch die frühe Kardioversion wird dem Patienten die Chance auf eine spontane Konversion innerhalb der 3-wöchigen Antikoagulation genommen [52].
- 5.) Es sind Fälle von Patienten beschrieben, die trotz eines echokardiographischen Ausschlusses von Thromben ein embolisches Ereignis nach TEE-gestützter Kardioversion erlitten [40].

1.5.5. Fragestellung

In der aktuellen ESC-Leitlinie wird bei vorheriger durchgehender NOAC-Therapie bzw. VKA-Therapie (mit INR>2) über drei Wochen eine Kardioversion ohne TEE empfohlen; dies steht im Widerspruch zur klinischen Realität in Deutschland – hier wird flächendeckend vor jeder Kardioversion ungeachtet des Antikoagulationsstatus eine TEE durchgeführt.

Daher stellt sich die Frage, ob dieses Vorgehen eine Überdiagnostik bedeutet und damit ein unnötiger Einsatz von Ressourcen erfolgt, beziehungsweise ob sich klinische Kriterien festlegen lassen, die die Durchführung einer TEE auch entgegen der ESC-Leitlinie erforderlich machen. Hier wäre als Teilaspekt insbesondere zu untersuchen, ob es klinische Prädiktoren gibt, die mit einem erhöhten Risiko für intrakardiale Thromben assoziiert sind und die eine TEE vor Kardioversion trotz 3-wöchiger Antikoagulation zwingend erforderlich machen. Weiterhin soll die Rolle des Spontanechokонтраsts näher betrachtet werden. Gibt es besondere Prädiktoren hierfür und ist er mit einem erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse korreliert? Diese Frage wurde an retrospektiven Daten eines Krankenhauses der sekundären Versorgung untersucht.

2. Material und Methodik

2.1. Patientenauswahl

Vom 02.01.2012 bis zum 16.06.2015 wurden in einem Berliner Krankenhaus mit 352 Betten retrospektiv, anhand der TEE-Befunde und Akten, insgesamt 1705 Fälle gesichtet und von diesen insgesamt 403 Patienten eingeschlossen.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die mit Vorhofflimmern kamen und kardiovertiert werden sollten. Vor Kardioversion wurde wie in vielen deutschen Krankenhäusern üblich eine TEE durchgeführt. Weiterhin wurden alle Patienten registriert, die ein thrombembolisches Ereignis nach TEE laut Aktenlage erlitten haben. Ausschlusskriterien waren höhergradige Klappenvitien sowie Lücken in der Dokumentation. Doppelte Aufenthalte wurden gesondert erfasst.

Als primärer Endpunkt wird die Anzahl der Patienten mit intrakardialen Thrombus sowie mit intrakardialen Spontanechokontrast in Abhängigkeit vom Status der oralen Antikoagulation definiert. Es sollen die klinischen Prädiktoren für intrakardiale Thromben und Spontanechokontrast untersucht werden.

Aufgrund anderer retrospektiver Analysen ist anzunehmen, dass intrakardiale Thromben häufiger unter VKA (5,3%) als unter NOAKs (2,5%) auftreten [32]. Da sich in unserer untersuchten Kohorte auch Patienten ohne orale Antikoagulation befinden, ist davon auszugehen, dass die Gesamtzahl der Patienten mit intrakardialen Thromben mehr 5 % betragen wird. Klinische Prädiktoren für das Auftreten von intrakardialen Thromben sind laut Literatur unter anderem länger andauerndes Vorhofflimmern, vaskuläre Erkrankungen und ein erhöhter CHA₂DS₂-Vasc Score. Als echokardiographische Parameter wurden eine linksatriale Dilatation sowie eine reduzierte LV-EF identifiziert [31].

Die Zahl der Patienten mit Spontanechokontrast schwankt in bereits veröffentlichten Untersuchungen zwischen 21,4% und 55 % [53, 54]. Als Prädiktoren werden in der Literatur das Alter, der linksatriale Durchmesser, arteriosklerotische Plaques in der Aorta, der Plasmafibrinogen-Spiegel, die Flussgeschwindigkeit im linken Vorhof, die LV-EF sowie der CHA₂DS₂-Vasc Score diskutiert [55]. Die arteriosklerotischen Plaques in der Aorta, die Flussgeschwindigkeit im linken Vorhof sowie der Plasmafibrinogen-Spiegel lagen bei den hier untersuchten Patienten nicht ausreichend häufig vor, sodass auf die Auswertung dieser Daten verzichtet werden musste. Ebenfalls ausgenommen wurden

nicht-kardiale vaskuläre Erkrankungen, da diese bereits im CHA2DS2-Vasc Score einfließen.

Alle diskutierten klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Parameter wurden soweit wie möglich erfasst und um zusätzliche Aspekte erweitert.

Erfasst wurden: das Datum der Untersuchung, das Geburtsdatum der Patienten, das Geschlecht, das Vorhandensein hochgradiger Klappendysfunktionen und die Indikation zur Untersuchung. Zudem wurden folgende Echo-Parameter erhoben: das Vorhandensein von Spontanechokontrast (SEC) oder Thromben, die LV-EF, der linksatriale Durchmesser in der parasternal langen Achse, hochgradige Klappenitien und das Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion. Anhand der Epikrisen wurden folgende Daten erhoben: die Klassifikation des Vorhofflimmerns, das Vorhandensein einer oralen Antikoagulation sowie der genauen Substanz. Des Weiteren wurden der CHA2DS2-VASc-Score, das Bestehen einer KHK und eines Diabetes mellitus erfasst. Anhand der Laborwerte wurde geprüft, ob der INR bei Aufnahme größer oder kleiner 2,0 war, ferner der Kreatininwert vor Kardioversion und die glomeruläre Filtrationsrate.

Als Nebenaspekt wurde, falls möglich, geprüft, ob der untersuchte Patient erneut vorstellig war oder im Rahmen des bestehenden Aufenthalts eine Thromboembolie nach Kardioversion erlitt. Falls dies der Fall war, wurde die Lokalisation und das Datum des thromboembolischen Ereignisses vermerkt.

Für die vorliegende Studie wurde das Votum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin eingeholt (EA4/143/19).

2.2. Echokardiographische Untersuchung

Alle Patienten erhielten eine TEE und die überwiegende Zahl der Patienten ebenfalls eine TTE. In der TEE erfolgte die Beschreibung von Thromben bzw. von Spontanechokontrast. Die weiteren Parameter wurden in der TTE bestimmt: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, das Bestehen einer diastolischen Dysfunktion und der linksatriale Durchmesser in der parasternal langen Achse.

Hochgradige Klappenitien wurden in beiden Modalitäten untersucht. Diese Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen.

2.3. Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (Version 19, Chicago, Illinois, USA). Die normalverteilten Variablen wurden als Durchschnittswert \pm Standardabweichung angegeben und die nicht-normalverteilten Variablen als Durchschnittswert mit Interquartilsabstand bei nicht-normalverteilten Werten. Auf Normalverteilung wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilk Tests untersucht.

Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant gewertet. Die demographischen und klinischen Daten der Patienten wurden zunächst anhand der Antikoagulation verglichen. Im nächsten Schritt wurden Patienten abhängig vom Vorhandensein eines linksatrialen Thrombus oder Spontanechokonstrast im TEE in vier Gruppen eingeteilt: Patienten mit bzw. ohne Thrombus bildeten die ersten beiden Gruppen und Patienten mit und ohne Spontanechokonstrast die Gruppen drei und vier. Es folgten nun statistische Analysen zum Vergleich der Gruppen: ANOVA zur Varianzanalyse, der CHI-Quadrat Test, der Student T-Test, der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test sowie der exakte Test nach Fisher. Es wurden zwei multivariante Modelle erstellt und es wurde logistische Regression eingesetzt, um unabhängige klinische und echokardiographische Prädiktoren für das Auftreten von Spontanechokonstrast und linksatrialen Thromben zu identifizieren. Nur Variablen, die in der univariaten Analyse einen statistischen Unterschied von $p < 0,1$ aufwiesen, wurden für das Modell der logistischen Regression verwendet.

3. Ergebnisse

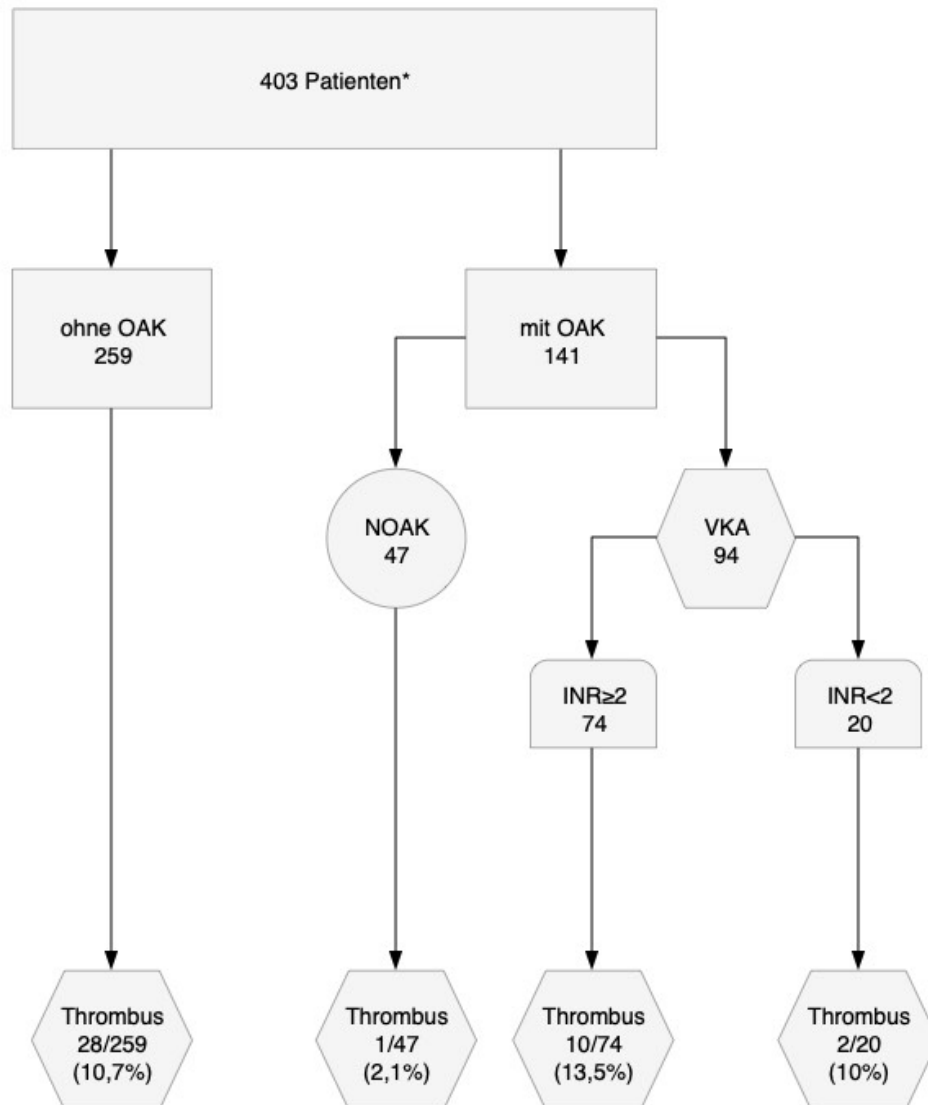
3.1. Patientenkollektiv

Die 403 Patienten wurden zunächst für die Analyse in 4 Gruppen aufgeteilt:

- 1) Patienten ohne OAK
- 2) Patienten mit NOAK
- 3) Patienten mit Vitamin K- Antagonisten: im therapeutischen Bereich
- 4) Patienten mit Vitamin K- Antagonisten: im nicht-therapeutischen Bereich

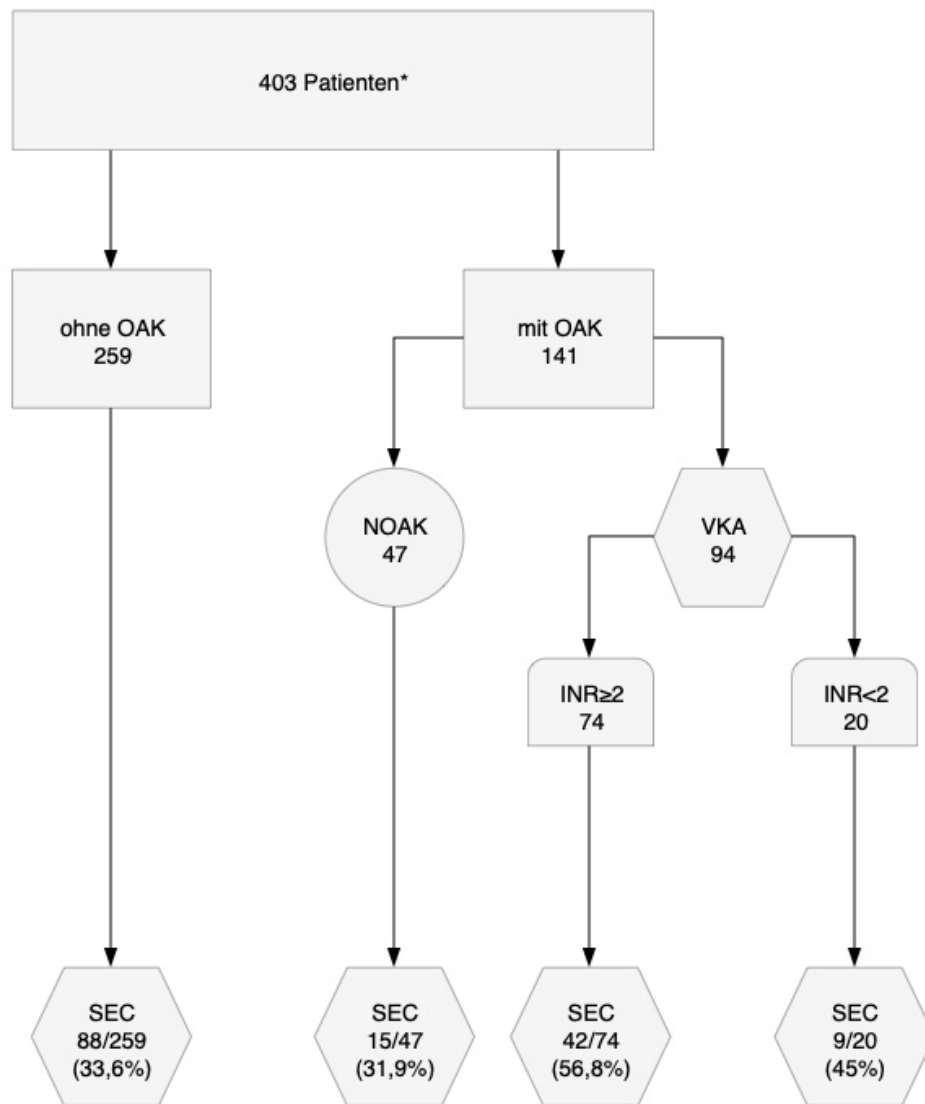
In der ANOVA-Analyse zeigten sich in den Gruppen signifikante Unterschiede bezüglich des Alters und des CHA2DS2-VASc-Scores. Wie in Abbildung 2 dargestellt, waren die Patienten mit VKA in der Medikation deutlich älter als Patienten ohne OAK. Am jüngsten waren die Patienten unter Therapie mit NOAKs ($p < 0,0001$). Weiterhin wiesen die Patienten mit VKA den signifikant höchsten ($p = 0,001$) CHA2DS2-VASc-Score auf

($4,2 \pm 1,4$ bei Patienten mit einem $\text{INR} \geq 2$ und $4,4 \pm 1,1$ bei Patienten mit einem $\text{INR} < 2$), am niedrigsten war dieser bei Patienten ohne Antikoagulation ($3,4 \pm 1,6$).



*3 Patienten mit nicht-dokumentierter OAK

Abbildung 2: Prävalenz intrakardialer Thromben in Abhängigkeit vom Regime der Antikoagulation



*3 Patienten mit nicht-dokumentierter OAK

Abbildung 3: Prävalenz von intrakardialen Spontanechoktrast in Abhängigkeit vom Regime der Antikoagulation

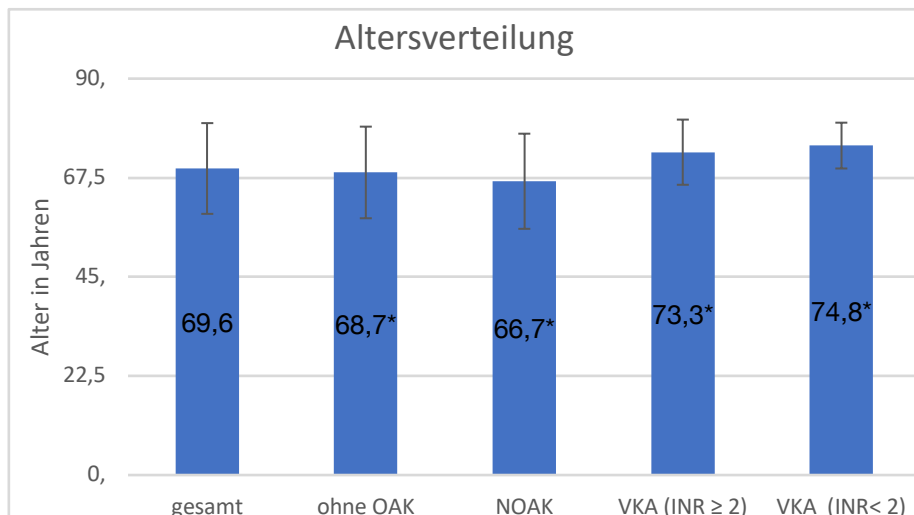


Abbildung 4: Altersverteilung mit Standardabweichung in Abhängigkeit vom Antikoagulationsregime
 * $p < 0,0001$ Patienten mit VKA sind signifikant älter

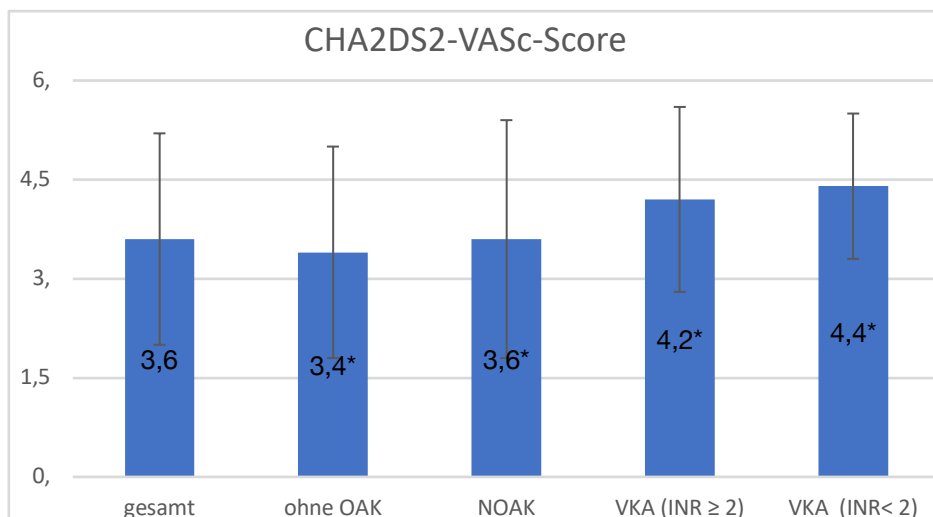


Abbildung 5: CHA2DS2-VASc-Score mit Standardabweichung in Abhängigkeit vom Antikoagulationsregime * $p = 0,001$ Patienten mit VKA weisen einen signifikant höheren CHA2DS2-VASc-Score auf

Bezüglich der Ejektionsfraktion des LA-Durchmessers und der Nierenfunktion waren die Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die weiteren Charakteristika der Patienten sind in der Tabelle 2 erfasst.

	Gesamt (n=403)	Gruppe 1 Ohne OAK (n=262; 65%)	Gruppe 2 NOAK (n=47; 11,7%)	Gruppe 3 VKA INR ≥ 2 (n=74; 18,4 %)	Gruppe 4 VKA INR < 2 (n=20; 5,0 %)	p-Wert
Alter (MW \pm SD in Jahren)	69,6 \pm 10,3	68,7 \pm 10,4	66,7 \pm 10,8	73,3 \pm 7,4	74,8 \pm 5,2	<0,0001
Geschlecht: W/M	188/215	115/147	20/27	44/30	9/11	0,1
LVEF in % (MW \pm SD)	50,7 \pm 14,8	50,7 \pm 15,1	47,2 \pm 16,5	51,3 \pm 13,5	52,4 \pm 13,3	0,6
LA Durchmesser (MW \pm SD in cm)	4,3 \pm 0,7	4,2 \pm 0,6	4,5 \pm 0,8	4,4 \pm 0,7	4,6 \pm 0,5	0,1
CHA2DS2- VASc-Score (MW \pm SD)	3,6 \pm 1,6	3,4 \pm 1,6	3,6 \pm 1,8	4,2 \pm 1,4	4,4 \pm 1,1	0,001
Diabetes Mellitus	133(33%)	83(31,7%)	15(31,9%)	26(35,1%)	9(45%)	0,6
KHK	185(45,9%)	108(41,2%)	25(53,2%)	38(51,4%)	14(70%)	0,03
Kreatinin	1,1 \pm 0,5	1,1 \pm 0,5	1,1 \pm 0,5	1,1 \pm 0,4	1,3 \pm 0,5	0,6
Paroxysmales VHF*	137(37,8%)	101(43,7%)	11(24,4%)	20(29,9%)	5(26,3%)	0,02
Persistierendes VHF *	225(62,2%)	130(56,3%)	34(75,6%)	47(70,1%)	14(73,7%)	0,02
Thrombembolie	17 (4,2%)	10(3,8%)	2(4,3%)	5(6,8%)	0	0,5
LAT	41 (10,2%)	28(10,7%)	1(2,1%)	10(13,5%)	2(10%)	0,2
SEC	154 (38,2%)	88(33,6%)	15(31,9%)	42(56,8%)	9(45%)	0,002

Tabelle 2: Klinische und echokardiographische Daten der Kohorte in Abhängigkeit von der Antikoagulation. LAT= linksatrialer Thrombus; SEC= Spontanechokонтраст.

3.2. Patienten mit linksatrialem Thrombus

Von 403 untersuchten Patienten wiesen 41 (10,2%) einen Thrombus im linken Vorhof auf. In der Tabelle 3 sind klinische und echokardiographische Daten der Patienten mit linksatrialem Thrombus in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Thrombus im TEE dokumentiert. Hier zeigt sich, dass Patienten mit einem Thrombus eine signifikant niedrigere ($p=0,001$) LVEF von durchschnittlich $42,4\% \pm 16,6\%$ aufweisen, im Gegensatz zu Patienten ohne Thrombus, die im Mittelwert eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $51,6\% \pm 14,3\%$ zeigten. Dieser Zusammenhang ist graphisch in der Abbildung 4 dargestellt.

Bezüglich der weiteren echokardiographischen Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, insbesondere war der LA-Durchmesser mit $4,3 \pm 0,7$ cm bei Patienten ohne linksatrialen Thrombus nahezu ebenso groß wie bei Patienten mit linksatrialem Thrombus; hier betrug dieser $4,4 \pm 0,5$ cm.

Patienten mit einem linksatrialen Thrombus wiesen einen tendenziell höheren CHA2DS2-VASc-Score auf, litten häufiger unter persistierendem Vorhofflimmern, und unter Diabetes mellitus. In dieser Gruppe traten numerisch die meisten Thrombembolien auf. Allerdings war keiner dieser klinischen Parameter statistisch signifikant.

	Kein LAT (362)	LAT (41)	p-Wert
Alter (MW±SD in Jahren)	69,5±10,6	70,3±8,1	0,5
Geschlecht: W/M	195/167	20/21	0,5
LVEF in % (MW±SD)	51,6±14,3	42,4±16,6	0,001
LA-Durchmesser (MW±SD in cm)	4,3±0,7	4,4±0,5	0,3
CHA2DS2-VASc-Score. (MW±SD)	3,6±1,6	3,9±1,5	0,2
Paroxysmales VHF*	125(38,1%)	12(35,3%)	0,7
Persistierendes VHF *	203(61,9%)	22(64,7%)	0,7
Thrombembolie	14 (3,9%)	3(7,3%)	0,3
Diabetes mellitus	116(32%)	17(41,5%)	0,2
KHK	167(46,1%)	18(43,9%)	0,7
Kreatinin	1,1±0,5	1,3±0,6	0,1

Tabelle 3: Klinische und echokardiographische Daten der Kohorte in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Thrombus im TEE *Informationen lagen bei 362 Patienten vor.

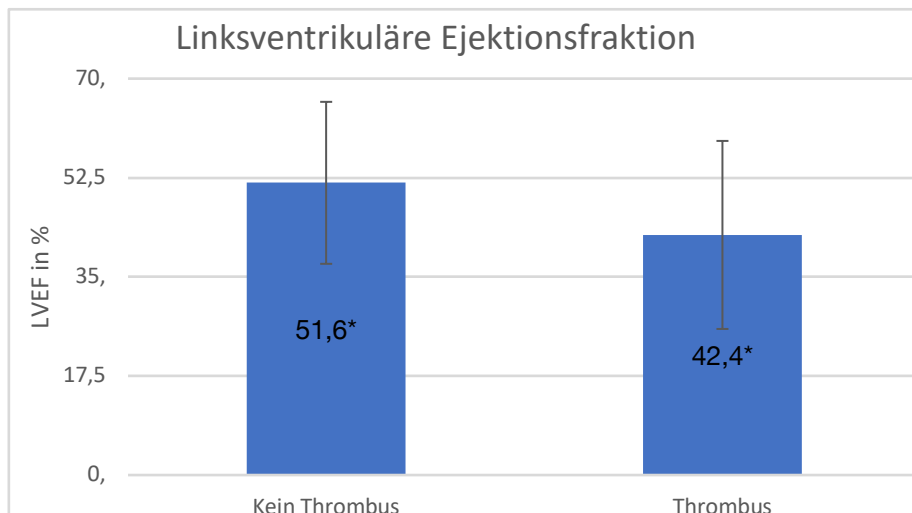


Abbildung 6: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit Standardabweichung in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Thrombus * $p < 0,0001$ Patienten mit einem Thrombusnachweis haben eine signifikant niedrigere LV-EF

Linksatriale Thromben traten prozentual gesehen am häufigsten bei Patienten mit VKA im therapeutischen Bereich (13,5%) auf und damit sogar häufiger als bei Patienten ohne OAK (10,7%); am seltensten traten Thromben bei Patienten mit NOAK auf. Nur ein Patient aus dieser Gruppe hatte im TEE einen sicher nachweisbaren Thrombus, er war mit Rivaroxaban antikoaguliert. Diese festgestellten Unterschiede zeigen eine Tendenz, sind allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,2$). Damit muss konstatiert werden, dass die Inzidenz von linksatrialen Thromben nach dieser Untersuchung nicht sicher anhand des Antikoagulationsregimes prognostiziert werden kann. Graphisch ist diese Verteilung in Abbildung 5 dargestellt.

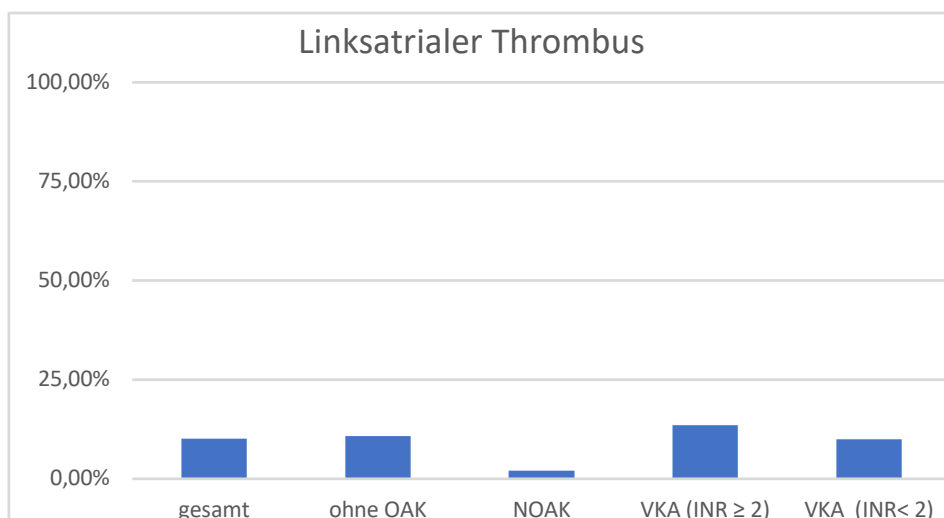


Abbildung 7: Prävalenz linksatrialer Thromben in Abhängigkeit vom Antikoagulationsregime

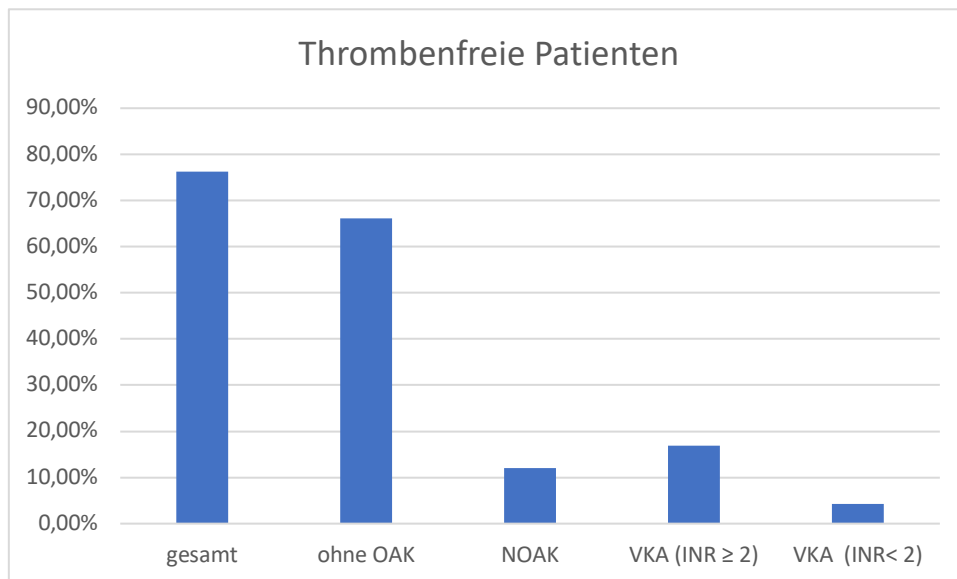


Abbildung 8: Patienten ohne linksatriale Thromben in Abhängigkeit vom Antikoagulationsregime

Die Patienten wurden zunächst nur nach dem Vorhandensein bzw. der Abwesenheit eines Thrombus differenziert, allerdings zeigte sich in der Auswertung eine Gruppe von Patienten, bei denen ein Thrombus weder sicher diagnostiziert noch ausgeschlossen werden konnte. Sie wurden bisher der Gruppe ohne Thrombus zugeordnet. In Tabelle 6 werden diese von den Patienten ohne Thrombus unterschieden. Fast zwei Drittel der Patienten mit einem sicheren Thrombus waren nicht antikoaguliert. Von den antikoagulierten Patienten mit Thrombus nahm lediglich ein Patient Rivaroxaban ein (2,4%), 2 Patienten (4,9%) nahmen einen VKA ein und waren nicht im therapeutischen Bereich bezüglich des INR. Der Großteil der Patienten, der unter Antikoagulation einen Thrombus aufwies, war therapeutisch mit VKA antikoaguliert (24,4 %). Keiner der Patienten, die Dabigatran oder Apixaban einnahmen, wies einen sicheren Thrombus auf. Lediglich 5 von den eingeschlossenen Patienten nahmen Dabigatran und 4 Apixaban zum Zeitpunkt der TEE ein.

	Keine OAK n=259	Rivaroxaban n=38	Dabigatran n=5	Apixaban n=4	VKA (n=19) INR<2	VKA (n=75) INR>2
LAT (n=41)*	27 (65,9%)	1 (2,4%)	0	0	2 (4,9%)	10 (24,4%)
Kein LAT (n=307) **	203 (66,1%)	29 (9,4%)	5 (1,6%)	3 (1,0%)	13 (4,2%)	52 (16,9%)
V.a. LAT (n=55)	29 (52,7%)	8 (14,5%)	0	1 (1,8%)	4 (7,3%)	13 (23,6%)

Tabelle 4: Vorhandensein von LAT in Abhängigkeit von der Antikoagulation

* bei einem Patient bestand eine nicht dokumentierte OAK ** bei zwei Patienten bestand eine nicht dokumentierte OAK

3.3. Patienten mit Spontanechokontrast

Von 403 untersuchten Patienten war bei 154 (38,2%) Spontanechokontrast darstellbar. Klinische und echokardiographische Daten der Patienten mit Spontanechokontrast im TEE sind in der Tabelle 4 erfasst.

	Kein SEC (249)	SEC (154)	p-Wert
Alter (MW±SD in Jahren)	68,9±11,4	70,9±8,3	0,04
Geschlecht: W/M	136/113	79/75	0,5
LVEF in % (MW±SD)	53,3±13,4	46,6±15,8	<0,0001
LA Durchmesser (MW±SD in cm)	4,2±0,7	4,4±0,6	0,1
CHA2DS2-VASc-Score (MW±SD)	3,4±1,6	4,1±1,5	<0,0001
Paroxysmales VHF*	89(40,3%)	48(34,0%)	0,2
Persistierendes VHF *	132(59,7%)	93(66,0%)	0,2
Thrombembolie	9 (3,6%)	8(5,2%)	0,3
Diabetes mellitus	78(31,3%)	55(35,7%)	0,3
KHK	104(41,8%)	81(52,6%)	0,03
Kreatinin	1,1±0,4	1,2±0,6	0,1

Tabelle 5: Klinische und echokardiographische Daten der Kohorte in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Spontanechokontrast im TEE *Informationen lagen bei 362 Patienten vor.

Bei Patienten mit nachgewiesenem Spontanechokontrast lassen sich mehrere klinische als auch echokardiographische Unterschiede herausarbeiten. Patienten mit SEC im TTE sind mit 70,9±8,3 Jahren signifikant älter als Patienten ohne SEC, die im Durchschnitt 2

Jahre jünger sind ($68,9 \pm 11,4$). Dieser Wert ist mit einem $p=0,04$ deutlich signifikant. Weiterhin weisen die Patienten mit SEC einen höheren durchschnittlichen CHA2DS2-VASc-Score ($4,1 \pm 1,5$) auf als Patienten ohne SEC ($3,4 \pm 1,6$; $p < 0,0001$). Der letzte signifikante Unterschied zeigt sich in der Komorbidität: Mehr als die Hälfte der Patienten mit SEC (52,6%) weisen eine KHK auf. Das sind ca. 10 % mehr in der Gruppe ohne SEC bei einem p-Wert von 0,03.

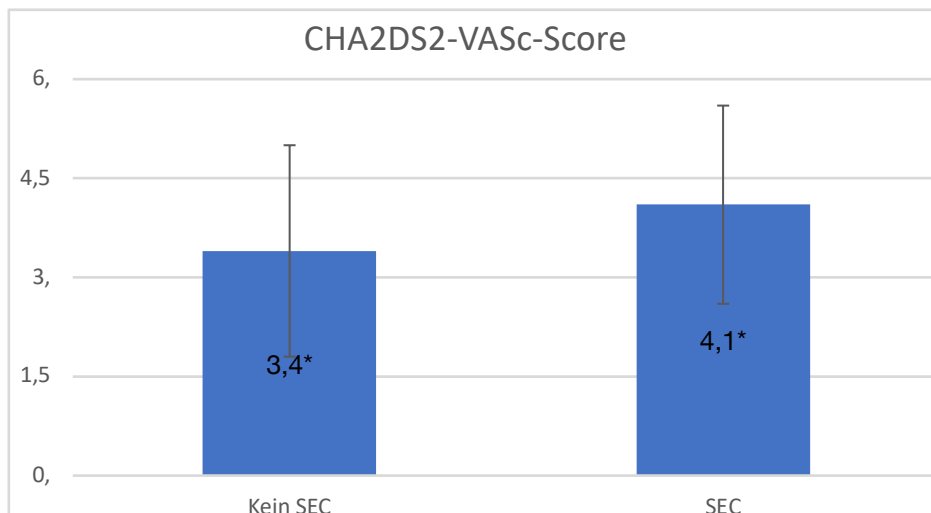


Abbildung 9: CHA2DS2-VASc-Score mit Standardabweichung in Abhängigkeit vom Vorhandensein von SEC * $p < 0,0001$ Patienten mit nachgewiesenem Spontanechokonstrast weisen einen signifikant höheren CHA2DS2-VASc-Score auf

Auch echokardiographisch unterscheiden sich Patienten mit Spontanechokonstrast von denen ohne SEC (p -Wert $< 0,0001$) in Hinblick auf die LV-EF: Patienten mit SEC im TEE haben im Durchschnitt eine mittelgradig eingeschränkte LV-EF $46,6 \pm 15,8$ %, während Patienten ohne SEC eine nahezu normwertige LVEF von $53,3 \pm 13,4$ % aufwiesen.

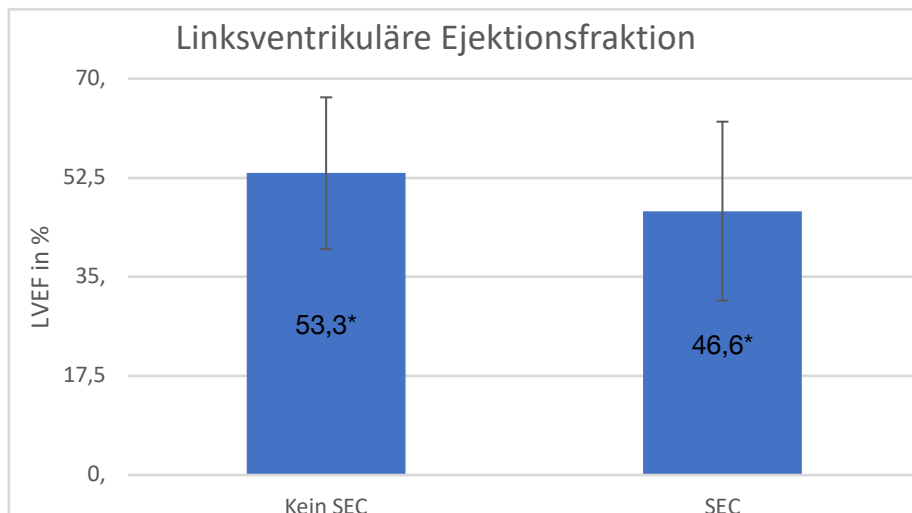


Abbildung 10: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit Standardabweichung in Abhängigkeit vom Vorhandensein von SEC * $p < 0,0001$ Patienten mit nachgewiesenem Spontanechokonstrast weisen eine signifikant niedrigere LV-EF auf

Bezüglich der Prävalenz des SEC und der Antikoagulation zeigte sich, dass bei Patienten, die Vitamin-K Antagonisten einnahmen, am häufigsten SEC nachweisbar war. Allerdings ist anzumerken, dass dieser Wert am höchsten bei denjenigen Patienten ist, die mit ihrem INR im therapeutischen Bereich sind. Am seltensten trat SEC bei Patienten auf, die mit neuen oralen Antikoagulantien behandelt waren. VKA in der Medikation mit einem $\text{INR} > 2$ zeigten sich in der Analyse als Determinante für das Auftreten von SEC.

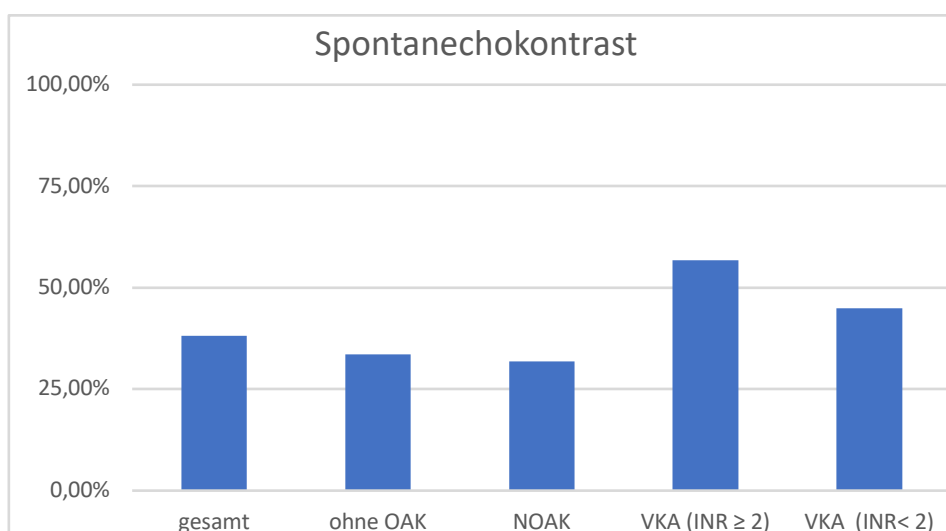


Abbildung 11: Prävalenz des Spontanechokonstrasts in Abhängigkeit vom Antikoagulationsregime

3.4. Prädiktoren für das Auftreten von Spontanechokonstrast und linksatrialer Thromben

Anhand zweier Modelle zur logistischen Regressionsanalyse wurden Determinanten für das Auftreten von Spontanechokonstrast und linksatrialen Thromben identifiziert. Nur die linksventrikuläre Ejektionsfraktion erwies sich als unabhängige echokardiographische Determinante bezüglich linksatrialer Thromben im TEE (OR=0,96; KI: 0,93-0,99; p=0,02). Hier zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Thromben bei niedrigerer LVEF. Bezüglich des Spontanechokonstrasts stellt die reduzierte LVEF ebenfalls eine echokardiographische Determinante dar (OR=0,95; KI= 0,93-0,97; p<0,0001). Das bedeutet: Je höher die LVEF ist, desto seltener tritt Spontanechokonstrast auf. Hinzu kommen hier noch der erhöhte CHA2DS2-VASc-Score (OR=1,2; CI= 1,1-1,4; p<0,0001) und das Vorhandensein einer Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten im therapeutischen (INR>2) Bereich (OR= 2,2; CI= 1,3-3,7; p=0,003), die das Risiko für Spontanechokonstrast erhöhen.

In der ROC Analyse konnte ein LVEF ≤ 45 % als signifikanter Prädiktor für das Auftreten von Spontanechokonstrast und linksatriale Thromben mit einer Sensitivität von 75,0% und einer Spezifität von 60,0% identifiziert werden (AUC: 0,7; p<0,0001). Weiterhin kann ein CHA2DS2-VASc-Score über 3,5 mit einer Sensitivität von 64,0% und einer Spezifität von 60,0% als Prädiktor für Spontanechokonstrast herangezogen werden (AUC= 0,7; p<0,0001).

	OR	KI	p-Wert
LAT Determinanten			
LVEF in %	0,96	0,93-0,99	0,02
SEC Determinanten			
LV-EF in %	0,95	0,93-0,97	<0,0001
VKA (INR >2)	2,2	1,3-3,7	0,003
CHA2DS2-VASc-Score	1,2	1,1-1,4	<0,0001
Alter	0,97	0,94-1,0	0,08
KHK	1,1	0,6-1,8	0,6
Persistierendes VHF	0,7	0,4-1,1	0,2

Tabelle 6: Logistische Regressionsanalyse zur Identifikation von Determinanten für linksatriale Thromben und Spontanechokonstrast. OR=Odds ratio; KI=Konfidenzintervall

3.5. Patienten mit dokumentierten thrombembolischen Ereignissen im Verlauf

Insgesamt 17 der untersuchten Patienten erlitten nach Kardioversion ein dokumentiertes thrombembolisches Ereignis. Etwa die Hälfte der Patienten war nicht, wie in Abbildung 9 dargestellt, antikoaguliert. Die antikoagulierten Patienten nahmen häufiger (7 von 9) Vitamin K Antagonisten als NOAKs ein. Aufgrund der geringen Fallzahl lassen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede herausarbeiten.

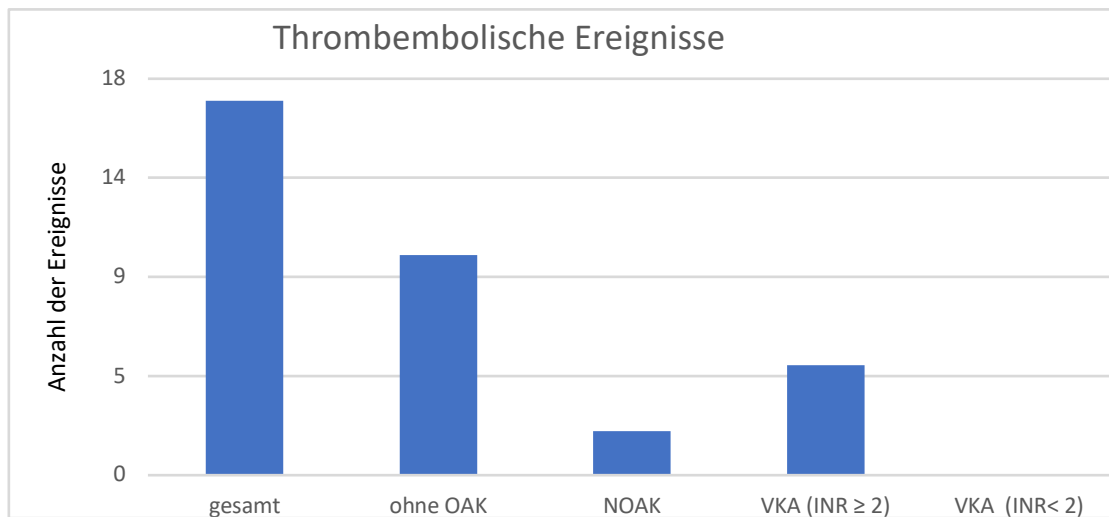


Abbildung 12: Anzahl der thrombembolischen Ereignisse in Abhängigkeit vom Antikoagulationsregime

4. Diskussion

4.1. Kernaussagen der Untersuchung

Die statistische Analyse der Daten lässt sich in folgende Kernaussagen zusammenfassen:

1. Insgesamt 10,2 % der Patienten (mit und ohne Antikoagulation) weisen in der TEE sicher einen Thrombus auf, bei 13,6% der Patienten lässt sich ein Thrombus nicht sicher ausschließen und bei 38,2% der Patienten ist Spontanechokontrast darstellbar.
2. Anhand der Ergebnisse lässt sich ein echokardiographischer Prädiktor für das Vorhandensein von Thromben und Spontanechokontrast ableiten: Eine reduzierte LVEF zeigte sich statistisch signifikant als Determinante sowohl für Spontanechokontrast als auch für intrakardiale Thromben.
3. Neben der eingeschränkten LV-EF konnten wir klinische Prädiktoren für das Auftreten von Spontanechokontrast identifizieren: ein erhöhter CHA2DS2-VASc-

Score sowie eine Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten im therapeutischen (INR>2) Bereich.

4. Die Wahrscheinlichkeit für SEC ist bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von über 3,5 erhöht.
5. Spontanechokontrast, linksatriale Thromben und auch thrombembolische Ereignisse im Verlauf traten tendenziell häufiger bei Patienten auf, die mit VKA antikoaguliert waren, als bei Patienten unter NOAK.

4.2. Linksatriale Thromben im TEE

Die vorliegende Untersuchung zeigt eine hohe Inzidenz von linksatrialen Thromben trotz Antikoagulation. Gemäß der aktuellen Leitlinie dürfen Patienten nach 3-wöchiger Antikoagulation mit NOAK oder VKA im therapeutischen Bereich auch ohne eine TEE kardiovertiert werden [5]. Nach unseren Ergebnissen wären viele Patienten mit nachweislichem Thrombus intrakardial bei einem solchen Vorgehen dem Risiko eines thrombembolischen Ereignisses ausgesetzt. Tatsächlich ist es in vielen Kliniken in Deutschland Praxis, eine TEE vor jeder Kardioversion durchzuführen. Das Risiko einer systemischen Embolie im Rahmen einer Kardioversion ist unter adäquater Antikoagulation (VKA oder NOAKs) mit ca. 0,5% bis 1% in der Literatur als gering beschrieben [12, 18, 56].

In der von uns untersuchten Kohorte zeigte sich bei jedem Zehnten Patienten ein Thrombus. Dabei kamen unter NOAKs tendenziell weniger Thromben (2,1%) zur Darstellung als bei Patienten mit VKA (13,5%), obwohl diese mit einem INR>2 adäquat antikoaguliert waren. Diese Daten decken sich mit anderen Untersuchungen, die ebenfalls eine erhöhte Thrombusrate bei Patienten mit VKA feststellten: Zylla et al. [31] untersuchten retrospektiv über 600 Patienten, die eine TEE vor Kardioversion erhielten und erfassten als primären Endpunkt die Prävalenz von intrakardialen Thromben in Abhängigkeit vom Antikoagulationsregime. Eingeschlossen wurden 122 Patienten unter Rivaroxaban, 79 Patienten unter Dabigatran, 180 Patienten unter Phenprocoumon und 287 Patienten unter Heparin (niedermolekular oder unfractioniert). Es stellte sich heraus, dass die Prävalenz intrakardialer Thromben mit 17,8% unter Phenprocoumon deutlich höher war als unter Rivaroxaban (6,6%) oder Dabigatran (0%). Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Patienten unter Therapie mit Rivaroxaban und Dabigatran jünger waren, seltener unter einer KHK litten und einen geringeren CHADS₂-VA₂Sc-

Score aufwiesen. Zudem litten diese Patienten seltener unter einem permanenten Vorhofflimmern und auch die Prävalenz von Schrittmachern und ICDs war in dieser Kohorte geringer. Weiterhin zeigten sich echokardiographisch bessere Parameter im Sinne einer höheren LV-EF. Die Autoren bestätigen ihre These, nachdem sie mittels logistischer Regression eine Anpassung der Gruppen für die Parameter CHADS2-VA2Sc-Score sowie linksatrialer Durchmesser durchführten. Unsere Untersuchungen zeigen allerdings, dass auch die reduzierte LV-EF ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Thromben ist, der in der genannten Arbeit nicht im Vergleich berücksichtigt wurde. Die Autoren erkannten ebenfalls eine reduzierte LV-EF als Risikofaktor für intrakardiale Thromben, argumentierten allerdings, dass dieser Parameter bereits im CHADS2-VA2Sc-Score abgebildet sei.

In unseren Daten zeichnet sich ab, dass Thromben bei Patienten unter VKA sogar häufiger auftreten als bei Patienten ohne Antikoagulation (10,7%). Dies kann allerdings auch der Patientenkohorte und ihren Komorbiditäten geschuldet sein: Die Patienten mit VKA sind in unserer Untersuchung signifikant älter und weisen einen signifikant höheren CHA2DS2-VASc-Score auf.

Eine prospektive Studie aus dem Jahr 2017 zeigt ein anderes Bild: Schaeffer et al.[32] haben 1286 TEE Untersuchungen durchgeführt und prospektiv die Prävalenz von Thromben in Abhängigkeit von der Antikoagulation geprüft. Die meisten Thromben hatten nach dieser Untersuchung Patienten ohne OAK (9,6%), jegliche orale Antikoagulation senkte die Prävalenz auf weniger als die Hälfte (4,1%, $p=0,009$). Es bestätigte sich allerdings die von uns und Zylla et al. beobachtete niedrigere Prävalenz von Thromben unter NOAKs (2,5%). Unter VKA traten mehr als doppelt so häufig Thromben auf (5,3%, $p=0,02$). Die Autoren wenden jedoch ein, dass Patienten unter VKA nur zu 60% im therapeutischen Bereich lagen und häufiger echokardiographische sowie klinische Charakteristika boten, die mit intrakardialen Thromben assoziiert sind. Laut unseren Daten waren 20 von 94 mit VKA antikoagulierten Patienten bei Aufnahme nicht im Zielbereich, das entspricht 21,3% der Patienten. Allerdings wird hier nur der INR-Wert bei Aufnahme berücksichtigt.

Bei Patienten mit effektiver Antikoagulation im Sinne eines $\text{INR} \geq 2$ für 3 Wochen oder ununterbrochener NOAK Einnahme zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Prävalenz von Thromben. Die Autoren schlussfolgern daher, dass der Unterschied zwischen OAK und NOAKs bezüglich des Auftretens von intrakardialen Thromben auf die nicht optimale INR Einstellung in der VKA-Gruppe und

die ungleich verteilten Risikofaktoren zurückzuführen ist. Allerdings zeigen sie auch einen praktischen Aspekt auf: Während nur 34% der Patienten unter VKA mit dem INR im optimalen Bereich waren, zeigte sich eine sehr hohe Therapieadhärenz bei den NOAKs – 81% der Patienten erhielten ununterbrochen die korrekte Dosierung ihres Medikaments.

Um Patienten gezielt einer TEE zuzuführen, haben wir versucht, Prädiktoren für das Auftreten von Thromben zu identifizieren. Bejinariu et al.[55] gelang es, den CHA2DS2-VASc-Score als klinischen Parameter und die LV-EF als Prädiktoren für das Auftreten von linksatrialen Thromben zu identifizieren. In den hier untersuchten Daten ließ sich kein Zusammenhang zwischen einem erhöhten CHA2DS2-VASc-Score und dem Auftreten von Thromben nachweisen. Es zeigte sich allerdings, dass eine reduzierte LVEF statistisch signifikant mit linksatrialen Thromben zusammenhängt.

Schaeffer et al. bestätigen in der univariaten Analyse einen höheren CHA2DS2-VASc-Score und eine eingeschränkte LV-EF als Determinanten für intrakardiale Thromben und konnten in der multivariaten Analyse weitere unabhängige Prädiktoren intrakardialer Thromben identifizieren: einen erhöhten BMI, einen arteriellen Hypertonus, Embolien in der Vorgeschichte, das Fehlen einer oralen Antikoagulation, eine Tachykardie-assoziierte Kardiomyopathie, eine eingeschränkte Nierenfunktion (erhöhtes Kreatinin und reduzierte GFR) und echokardiographische Charakteristika (SEC und ein reduzierte Fluss im Vorhofohr) [32].

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2017 untersuchte die Inzidenz intrakardialer Thromben vor Vorhofflimmerablation [57]. Von 937 Patienten waren 517 mit VKA und 420 mit NOAKs antikoaguliert. Wyrembak et al. konnten zeigen, dass Patienten unter NOAKs signifikant seltener (0,24%) intrakardiale Thromben aufwiesen als Patienten unter Warfarin (1,55%, $p=0,0473$). Im Gegensatz zu den vorher erwähnten Studien und unserer eigenen Untersuchung waren die Patientengruppen wesentlich homogener – lediglich der INR-Wert, die Körpergröße und die Flussgeschwindigkeit im linken Vorhofohr unterschieden sich signifikant. Ein weiteres Ergebnis der Untersuchung ist, dass Patienten unter Warfarin mit einem CHA2DS2-VASc-Score < 2 und Patienten unter NOAK-Therapie mit einem CHA2DS2-VASc-Score < 5 keine Thromben aufwiesen.

In Zusammenschau unserer Daten und der zitierten Studien zeigt sich eine Nicht-Unterlegenheit der NOAKs gegenüber VKA in der Verhinderung der intrakardialen Thrombusbildung. Eine statistisch signifikant geringere Anzahl intrakardialer Thromben unter NOAKs konnte mehrfach gezeigt werden. Einschränkend muss allerdings erwähnt

werden, dass Patienten unter VKA-Therapie deutlich mehr Risikofaktoren für das Auftreten intrakardialer Thromben aufwiesen. Trotzdem bleiben die bessere Therapieadhärenz und die einfachere Handhabbarkeit ein Argument für die Therapie mit NOAKs, sofern diese nicht kontraindiziert sind.

4.3. Spontanechokontrast im TEE

Als Spontanechokontrast wird ein Phänomen bezeichnet, bei dem verwirbelte Blutbestandteile zu einer verstärkten Echogenität führen. Die Pathogenese des SEC ist bisher nicht endgültig geklärt: Es handelt sich um ein Zusammenspiel hämatologischer und rheologischer Faktoren (u.a. verlangsamter Blutfluss, erhöhtes Fibrinogen-Level, erhöhter Hämatokrit). Der Spontanechokontrast wird mittels TEE im linken Vorhof dargestellt [58]. Zotz et al. konnten zeigen, dass SEC zu einer Aktivierung der Thrombozyten im linken Vorhof führen kann [59]. Die klinische Bedeutung bleibt jedoch umstritten.

Zur Prävalenz des Spontanechokontrasts gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Kamensky et al. beschrieben anhand retrospektiver Daten bei 21,4% der Patienten einen SEC im TEE [53]. Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sind wesentlich höhere Prävalenzen beschrieben: In der SPAF-III Studie wurden die TEEs von 772 Patienten auf Spontanechokontrast untersucht und dieser wurde weiterhin in die Kategorien schwach und dicht unterteilt [54]. Insgesamt zeigte sich hier bei 55% der Patienten ein Spontanechokontrast. Dichter SEC zeigte sich bei 13 % der Patienten und war assoziiert mit dem Alter, arterieller Hypertonie in der Vorgeschichte, anhaltendem Nikotinkonsum und persistierendem Vorhofflimmern. In der multivarianten Analyse zeigte sich lediglich das Alter als unabhängiger klinischer Parameter. Als paraklinische Parameter stellten sich der linksatriale Durchmesser, das Vorhandensein von artherosklerotischen aortalen Plaques, die Flussgeschwindigkeit im linken Vorhof und der Plasmafibrinogen-Spiegel als positive Prädiktoren dar.

Bejinariu et al. haben an 372 Patienten ebenfalls das Phänomen des SEC und linksatrialer Thromben untersucht [55]. Als einzige unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von Spontanechokontrast und linksatrialer Thromben konnten der CHA2DS2-VASc-Score sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion identifiziert werden. Weiterhin konnten die Autoren zeigen, dass das Volumen des linken Vorhofs mit der Intensität des

Spontanechokontrasts zusammenhängt. Die Biomarker (D-Dimere und BNP) hatten im Gegensatz zum Ergebnis anderer Studie keine prädiktive Aussagekraft.

Die hier untersuchten Daten bestätigen die Ergebnisse von Bejinariu et. al: Eine LVEF \leq 45 % konnte als signifikanter Prädiktor für das Auftreten von Spontanechokonstrast und linksatrialen Thromben identifiziert werden. Ein CHA2DS2-VASc-Score über 3,5 war im Gegensatz zur beschriebenen Studie in den hiesigen Daten nur mit Spontanechokonstrast assoziiert.

Die aktuellen Leitlinien nehmen keinen Bezug auf das Vorhandensein von SEC vor Kardioversion [5]. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass die klinische Bedeutung des SEC in der Literatur nicht konsistent ist. Bernhardt et al. untersuchten an 271 Probanden die Prognose von Patienten mit Vorhofflimmern und Spontanechokonstrast [50]. Über einen Zeitraum von 3 Jahren wurden Patienten mit Vorhofflimmern und dichtem SEC (Studiengruppe) und schwachem SEC (Kontrollgruppe) in die Studie eingeschlossen und erhielten über 12 Monaten hinweg eine körperliche Untersuchung, TEEs sowie kraniale MRTs. In der Zeit der Nachuntersuchung erlitten 19 Patienten (15%) ein stilles thromboembolisches Ereignis, 8 Patienten (6%) starben an einer Thromboembolie und 3 Patienten (2%) erlitten eine zerebrale Ischämie mit neurologischen Defiziten. Die Autoren konnten nachweisen, dass Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis unter anderem einen dichteren SEC aufwiesen als die Patienten in der Kontrollgruppe.

Patel et al. kommen hingegen nach Auswertung verschiedener Studien, in denen Patienten mit zum Teil subtherapeutischer Antikoagulation und vorhandenem Spontanechokonstrast kardiovertiert wurden, zu dem Schluss, dass das thromboembolische Risiko gering ist [51]. Manning et al. untersuchten 230 Patienten vor Kardioversion mittels TEE und identifizierten 196 Patienten ohne Thrombus, sodass diese kardiovertiert werden konnten [60]. Dennoch wiesen 43,4% (85) der kardiovertierten Patienten einen Spontanechokonstrast auf. Es zeigte sich innerhalb der Nachkontrollen kein thromboembolisches Ereignis, obwohl nahezu die Hälfte der Patienten einen Spontanechokonstrast aufwies. Kritisch zu betrachten ist hier allerdings die kurze Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen. Patel et al. kommen am Ende ihres Reviews zu dem Schluss, dass das Risiko von Patienten mit SEC im Rahmen einer akuten Kardioversion ein kardioembolischen Schlaganfall zu erleiden, gering ist [51]. Sie vermuten aber, dass sich das langfristige Schlaganfallrisiko bei nachgewiesenem SEC im TEE dennoch erhöht.

Bereits in einer Studie aus dem Jahr 2000 diskutieren Black et al., wie Patienten mit SEC behandelt werden sollen [61]. Vitamin K Antagonisten sind zum Zeitpunkt der Untersuchung das einzig verfügbare orale Antikoagulans. Allerdings werden die Antikoagulantien eingesetzt, um die Thrombusbildung und Thrombembolien zu vermeiden. Zwei weitere Ansätze, die diskutiert werden, sind zum einen die Wiederherstellung des Sinusrhythmus, da Vorhofflimmern häufiger mit SEC assoziiert ist und die Behandlung der Mitralstenose mittels Klappenersatz oder Valvuloplastie, da diese Klappendysfunktion ebenfalls mit vermehrtem SEC assoziiert ist. Zuletzt diskutieren die Autoren pharmakologische Ansätze zur Reduktion des Fibrinogens bzw. zur Reduktion der Aggregation von Erythrozyten und die Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitoren. Ito et al. gelang es zu zeigen, dass effektive Antikoagulation mit Warfarin nicht zu einer Reduktion des SEC führt [62]. Sie untersuchten 26 Patienten mit Vorhofflimmern ohne vorhergehende Antikoagulation mittels TEE und teilten diese in 2 Gruppen ein: Patienten mit Spontanechokonstrast (12) bildeten die zu untersuchende Gruppe 1 und Patienten ohne Spontanechokonstrast (14) bildeten die Kontrollgruppe 2. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen in Hinblick auf das Geschlecht oder das Alter. Die Patienten mit SEC wurden anschließend an die TEE mittels Warfarin therapeutisch antikoaguliert und erreichten einen Ziel INR von $2,37 \pm 0,50$. Verlaufsuntersuchungen mittels TEE erfolgten nach 78 ± 31 Tagen und hier zeigte sich der SEC als persistierend. Der SEC nahm auch in der Quantität trotz effektiver Antikoagulation nicht ab. Beim Vergleich der untersuchten Gruppe mit der Kontrollgruppe zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich des LA-Durchmessers ($5,1\text{cm} \pm 0,6\text{cm}$ in der Gruppe 1 und $4,5\text{cm} \pm 0,6\text{cm}$ in der Gruppe 2) und der Flussgeschwindigkeit im linken Herzhorn ($24\text{ cm/sec} \pm 10\text{ cm/sec}$ in der Gruppe 1 und $39\text{ cm/sec} \pm 19\text{ cm/sec}$). Die Autoren schlussfolgerten, dass diese Parameter das klinische Korrelat einer reduzierten Schergeschwindigkeit seien, die repulsive Kräfte mindere und die Zusammenlagerung der Erythrozyten zu sogenannten Rouleauxs begünstige. Das Warfarin wirke lediglich auf die Faktoren II, VII, IX und X und habe keine Auswirkungen auf andere hämatologische Faktoren die Fibrinogen-Konzentration und den Hämatokrit, die bei der Pathogenese des SEC eine wichtige Rolle einnehmen.

Die von uns durchgeführte Untersuchung liefert ein Ergebnis, das noch darüber hinausgeht: Wir konnten nicht nur zeigen, dass Vitamin-K-Antagonisten keinen Schutz vor SEC bieten, im Gegenteil stellte die therapeutische Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten ($\text{INR} > 2$) sogar einen hochsignifikanten Prädiktor für das Auftreten von

Spontanechokontrast dar. Unter neuen oralen Antikoagulantien hingegen zeigt sich in unserer Studie keine erhöhte SEC-Rate.

4.4. Zeitpunkt der Kardioversion

Um die von Leitlinie empfohlene Kardioversion nach 3-wöchiger Antikoagulation mit der klinischen Praxis in Deutschland mittels TEE-gestützter Kardioversion zu vergleichen, ist es wichtig, die Erfolgsrate der Kardioversion zu vergleichen.

Corrado et al. konnten bereits in einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2000 zeigen, dass bei Patienten, die weniger als 4 Wochen unter Vorhofflimmern oder – flattern leiden, eine frühe Kardioversion häufiger erfolgreich ist als die Kardioversion eines Patienten, dessen Vorhofflimmern oder- flattern mehr als 4 Wochen anhält [63].

Ein Jahr später konnten diese Ergebnisse an einer deutlich größeren Patientengruppe bestätigt werden. In die multizentrische ACUTE Studie wurden 1222 Patienten mit Vorhofflimmern, das mindestens 48 Stunden bestand, eingeschlossen und entweder direkt nach Ausschluss von Thromben im TEE kardiovertiert (Studiengruppe) oder nach dreiwöchiger Antikoagulation (Kontrollgruppe) [52].

Als primärer Endpunkt wurden periphere thromboembolische Ereignisse und cerebrovaskuläre Ereignisse einschließlich transitorischer ischämischer Attacken definiert. Als sekundäre Endpunkte wurden die Wiederherstellung und der Erhalt des Sinusrhythmus, der funktionelle Status, Blutungen und der Tod erfasst. Die Studie lieferte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der thromboembolischen Ereignisse: Nach TEE-gestützter Kardioversion zeigte sich bei 5 von 619 Patienten ein embolisches Ereignis. Nach 3-wöchiger Antikoagulation erlitten 3 von 603 Patienten ein thromboembolisches Ereignis ($p=0,5$). Das Vorgehen der TEE-gestützten Kardioversion zeigte 2 Vorteile:

- 1.) Die Patienten in der Studiengruppe litten signifikant seltener unter einer Blutung (18 Ereignisse) als die Patienten in der Kontrollgruppe (33 Ereignisse).
- 2.) Weiterhin konnte durch die zeitnahe Kardioversion häufiger ein Sinusrhythmus wiederhergestellt werden (440 Patienten und somit 71,1% der Studiengruppe vs. 393 Patienten, was 65,2% der Kontrollgruppe entspricht, $p = 0,03$).

Im Nachbeobachtungszeitraum von 8 Wochen gab es keinen Unterschied bezüglich des funktionellen Status, der Todesfälle und der Anzahl an Patienten, die weiterhin im Sinusrhythmus waren. Die TEE gestützte Kardioversion ist somit nicht nur sicher,

sondern in Bezug auf die Blutungsrate und die Erfolgswahrscheinlichkeit der Kardioversion überlegen. Der Vorteil des konventionellen Ansatzes ist nach Einschätzung der Autoren Klein et al., dass es bei einigen Patienten innerhalb der 3-wöchigen Antikoagulation zu einer spontanen Konversion kam. Ein Nachteil ist jedoch, dass der INR nicht immer über 3 Wochen konsequent im therapeutischen Bereich gehalten werden kann.

Ein weiteres Argument für die frühe Kardioversion ist die bessere Kostendeckung [64]. Die TEE gestützte Kardioversion ist in Bezug auf die Kosteneffizienz sowohl einer konventionellen Therapie mit 3-wöchiger Antikoagulation als auch einer TTE mit konsekutiver TEE überlegen.

Schaeffer et al. haben 1286 prospektive TEEs durchgeführt und bei 2,7% der Patienten, die alle effektiv antikoaguliert waren, intrakardiale Thromben beobachtet und empfehlen daher ein TEE-gestütztes Vorgehen bei Risikopatienten [32]. Für die Sicherheit dieser Herangehensweise spricht, dass die Autoren während des Beobachtungszeitraums weder kardioembolische Ereignisse noch schwere Komplikationen im Rahmen der TEE beobachteten.

Gegen dieses Vorgehens kann eingewandt werden, dass Fälle beschrieben sind, in denen es nach TEE-gestützter Kardioversion zu thrombembolischen Ereignissen kam [40]. Initial wurde vermutet, dass diese Ereignisse auf gelöste Thromben zurückzuführen sind [46, 65]. Der zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus ist das sogenannte atriale Stunning. Es kommt zu einer mechanischen Dysfunktion des linken Vorhofs mit konsekutiver Reduktion der Flussgeschwindigkeit [66]. Diese ist mit Spontanechokontrast assoziiert und begünstigt die Entstehung von Thromben. Dieser Zustand bildet sich nach etwa einer Woche zurück. Omran et al. empfehlen daher vor Kardioversion eine 48-stündige Antikoagulation, um der Entstehung von Thromben vorzubeugen. Des Weiteren stellten sie fest, dass Stunning mit der Dauer des Vorhofflimmerns korreliert, was ein weiteres Argument für eine zeitnahe Kardioversion darstellt.

4.5. Abschließende Einschätzung der TEE-gestützten Kardioversion

Unsere Untersuchung zeigt, dass etwa jeder 10. Patient einen intrakardialen Thrombus aufweist. Bei den Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt sind und zur Aufnahme einen therapeutischen INR aufweisen, ist die Inzidenz von Thromben mit

13,5% sogar noch höher. Weiterhin weist jeder Dritte Patient Spontanechokontrast auf, dessen klinische Relevanz nicht endgültig geklärt ist. In Anbetracht dieser hohen Zahl an intrakardialen Thromben, trotz bei Aufnahme suffizienter Antikoagulation, erscheint das leitliniengerechte Vorgehen einer 3-wöchigen Antikoagulation ohne TEE aus unserer Erfahrung riskant. Einschränkend muss erwähnt werden, dass anhand unserer Daten nicht immer erkennbar war, wie lange der Patient bereits antikoaguliert war und ob es Unterbrechungen der Medikamenteneinnahme gab. Dennoch ist zu vermuten, wie auch andere Autoren nahelegen, dass viele Patienten ihre Medikation nicht regelmäßig einnehmen und insbesondere unter Marcumar aufgrund der zahlreichen Nahrungsmittelinteraktion und der herausfordernden INR-Einstellung nicht immer suffizient antikoaguliert sind [12, 13]. Die Problematik der Nahrungsmittelinteraktion ist allerdings auch bei den NOAKs, namentlich bei Rivaroxaban, bekannt. In unserer Untersuchung hatte nur ein Patient unter NOAK einen linksatrialen Thrombus und dieser nahm Rivaroxaban ein. Es ist bekannt, dass Rivaroxaban in einer Dosierung von 15 mg oder 20 mg mit einer Mahlzeit eingenommen werden muss, um eine ausreichende Bioverfügbarkeit zu erreichen [67]. Hier zeigt sich ein weiterer Faktor, der vom Patienten beachtet werden muss und die Inzidenz von intrakardialen Thromben erhöhen kann. Um dieses Risiko für die Patienten zu minimieren, scheint eine TEE vor Kardioversion ein sinnvolles Mittel. Wir konnten in unserer Untersuchung eine statistisch signifikante Determinante für das Auftreten von intrakardialen Thromben ausmachen: eine erniedrigte LV-EF. Tendenziell scheinen Patienten unter NOAKs seltener Thromben aufzuweisen, allerdings war die Fallzahl dieser Patienten in unserer Studie zu gering, um dies abschließend zu beurteilen.

Vitamin-K-Antagonisten, eine erniedrigte LV-EF und ein CHA₂DS₂-VASc-Score über 3,5 sind nach unserer Untersuchung Prädiktoren für das Phänomen des Spontanechokontrasts sind. Wie dieser in Bezug auf Thrombembolien zu werten ist, lässt sich nicht abschließend beurteilen.

Unsere Studie zeigt einige Schwächen der TEE-gestützten Kardioversion auf: Bei 13,6% der Patienten ließ sich ein Thrombus nicht sicher ausschließen, sodass die Freigabe zur Kardioversion nicht erfolgen konnte. Hier zeigt sich, dass die Methode stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängt. Dies ist allerdings eine wichtige Erkenntnis, da bei groß angelegten Studien auf diesem Gebiet in der Regel mehrere erfahrene Untersucher zur Verfügung stehen, um eine TEE zu beurteilen. Ein solches Vorgehen entspricht dem

wissenschaftlichen Stand, lässt sich jedoch in der klinischen Regelversorgung nicht immer umsetzen.

Kosmalska et al. haben in einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2019 ebenfalls auf sehr ähnliche Weise wie hier die Rationale der TEE vor Kardioversion untersucht [68]. Prospektiv wurden 269 Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern über 48 h vor geplanter Kardioversion mittels TEE untersucht. Primär wurde auf intrakardiale Thromben oder dichten Spontanechokontrast untersucht, zusätzlich wurden klinische und echokardiographische Parameter erhoben. Mit Hilfe logistischer Regression wurden Prädiktoren für das Auftreten von dichtem Spontanechokontrast oder intrakardialen Thromben identifiziert. Die Autoren konnten bei 29% ihrer Patienten einen linksatrialen Thrombus oder „Sludge“ erfassen. Als Prädiktoren hierfür zeigten sich echokardiographisch:

- 1) eine niedrige Flussgeschwindigkeit im linken Vorhofohr
- 2) SEC im linken Atrium.

Als klinische Prädiktoren zeigten sich:

- 1) Hinweise auf Demenz im mini mental state Test
- 2) fortlaufende Episoden von Vorhofflimmern
- 3) Eine lange Dauer des Vorhofflimmerns und
- 4) der CHA2DS2VASc-Score.

Tatsächlich wies kein Patient mit einem CHA2DS2VASc von 1 oder kleiner SEC oder einen Thrombus auf. Die Autoren ziehen aus ihrer Studie den Schluss, dass bei jedem Patienten mit einem CHA2DS2VASc > 1 eine TEE zur Vermeidung thrombembolischer Komplikationen erfolgen sollte. Die Autoren haben im Gegensatz zu unserer Studie dichten SEC mit linksatrialen Thromben zusammengefasst, da sie dem SEC ein hohes embolisches Risiko beimessen. Weiterhin konnten sie initial herausarbeiten, dass unter NOAK-Therapie weniger Thromben auftraten; in der multivariaten Analyse konnte dies allerdings nicht bestätigt werden. Hingegen konnten sie als Erste den Zusammenhang zwischen Demenz und linksatrialen Thromben bzw. SEC feststellen und erklären diesen mit der schlechten Medikamentencompliance.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnten Kosmalska et al. die LV-EF nicht als Prädiktor identifizieren.

Die Studie zeigt ebenfalls die Schwierigkeit auf, dass TEE-Befunde erhoben wurden, bei denen ein Thrombus nicht sicher auszuschließen war. Sie wurden in die Analyse eingeschlossen und stellen laut den Autoren eine Limitation dar.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen und der Literaturrecherche ableiten, dass es keine generelle Rationale für die TEE vor Kardioversion gibt. Es gibt allerdings positive Prädiktoren, bei denen aufgrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines intrakardialen Thrombus, eine TEE vor Kardioversion zwingend gefordert werden sollte: Wenn Zweifel an der regelmäßigen und korrekten Medikamenteneinnahme bestehen, bei Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten, bei einem erhöhten CHA2DS2-VASc-Score und einer reduzierten Pumpfunktion, sollte nach unseren Untersuchungen eine TEE vor Kardioversion zur Verhinderung von thrombembolischen Ereignissen regelhaft erfolgen.

4.6. Limitationen der Studie und Ausblick

Die vorliegende Studie wurde auf der Grundlage retrospektiv ausgewerteter Daten durchgeführt, sodass einige Angaben nicht sicher erfasst und nur aus Arztbriefen und der vorliegenden Dokumentation von Untersuchungen abgeleitet werden konnten. Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie lässt sich nicht sicher sagen, ob die eingeschlossenen Patienten ihre orale Antikoagulation regelmäßig eingenommen haben. Die Compliance bei der Medikamenteneinnahme hat eine zentrale Bedeutung bei der Einschätzung der Thrombusformation. Damit im Zusammenhang steht ebenfalls die regelmäßige INR-Kontrolle unter VKA-Therapie. Anhand der uns vorliegenden Daten lässt sich lediglich einschätzen, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Hospitalisierung therapeutisch antikoaguliert waren. Weiterhin ist zu erwähnen, dass zu Beginn des Untersuchungszeitraums der Großteil der Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert war und die neuen oralen Antikoagulantien erst in den letzten Jahren breite Anwendung finden. Dieser Vergleich ist daher nur eingeschränkt möglich.

Ein weiterer Aspekt ist die große Varianz an Untersuchern, die transösophageale Echokardiographien durchgeführt haben. Das Vorgehen und der Kenntnisstand ist untersucherabhängig und daher nicht standardisiert.

In einem Nebenaspekt haben wir uns mit thrombembolischen Ereignissen nach Kardioversion befasst. Auch dieser Teilaspekt ist aufgrund des retrospektiven Ansatzes nur sehr eingeschränkt beurteilbar. Es fanden keine regelmäßigen Nachkontrollen aller Patienten statt. Erfasst wurden nur die Patienten, die mehr oder minder zufällig in der gleichen Klinik mit der thrombembolischen Komplikation behandelt wurden. Sinnvoll wäre

zudem der direkte Vergleich dieser Patienten mit einer Patientenkohorte, die nach 3-wöchiger Antikoagulation ohne TEE kardiovertiert wurde.

Unsere Untersuchung liefert wichtige Hinweise für den Umgang mit TEE-gestützten Kardioversionen unter Real-Life-Bedingungen.

Größer angelegte, prospektive und randomisierte Studien sind zur abschließenden Beurteilung erforderlich.

5. Literaturverzeichnis

1. Chugh, S.S., R. Havmoeller, K. Narayanan, D. Singh, M. Rienstra, E.J. Benjamin, R.F. Gillum, Y.-H. Kim, J.H. McAnulty, Z.-J. Zheng, M.H. Forouzanfar, M. Naghavi, G.A. Mensah, M. Ezzati, and C.J.L. Murray, *Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study*. Circulation, 2014. **129**: p. 837-47.
2. Kotecha, D., J. Holmes, H. Krum, D.G. Altman, L. Manzano, J.G.F. Cleland, G.Y.H. Lip, A.J.S. Coats, B. Andersson, P. Kirchhof, T.G. von Lueder, H. Wedel, G. Rosano, M.C. Shibata, A. Rigby, M.D. Flather, and B.-B.i.H.F.C. Group, *Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis*. The Lancet, 2014. **384**: p. 2235-2243.
3. Andersson, T., A. Magnuson, I.-L. Bryngelsson, O. Frøbert, K.M. Henriksson, N. Edvardsson, and D. Poçi, *All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study*. European heart journal, 2013. **34**: p. 1061-7.
4. Krankheitskostenstudie, E., A. Spyra, D. Daniel, and S. Berghaus, *Dossier / Fachwissen Vorhofflimmern in Deutschland*. p. 11-12.
5. Kirchhof, P., S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H.C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A.S. Manolis, J. Oldgren, B.A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte, P. Vardas, S. Agewall, J. Camm, G.B. Esquivias, W. Budts, S. Carerj, F. Casselman, A. Coca, R. De Caterina, S. Deftereos, D. Dobrev, J.M. Ferro, G. Filippatos, D. Fitzsimons, B. Gorenek, M. Guenoun, S.H. Hohnloser, P. Kolh, G.Y.H. Lip, A. Manolis, J. McMurray, P. Ponikowski, R. Rosenhek, F. Ruschitzka, I. Savelieva, S. Sharma, P. Suwalski, J.L. Tamargo, C.J. Taylor, I.C. Van Gelder, A.A. Voors, S. Windecker, J.L. Zamorano, and K. Zeppenfeld, *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. European Heart Journal, 2016. **37**: p. 2893-2962.
6. Wynn, G.J., D.M. Todd, M. Webber, L. Bonnett, J. McShane, P. Kirchhof, and D. Gupta, *The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification*. Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology, 2014. **16**: p. 965-72.
7. European Heart Rhythm Association, A.J., P. European Association for Cardio-Thoracic Surgery, A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y.H. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I.C. Van Gelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast, H. Heidbuchel, O. Alfieri, A. Angelini, D. Atar, P. Colonna, R. De Caterina, J. De Sutter, A. Goette, B. Gorenek, M. Heldal, S.H. Hohloser, P. Kolh, J.-Y. Le Heuzey, P. Ponikowski, F.H. Rutten, J. Bax, C. Ceconi, V. Dean, G. Filippatos, C. Funck-Brentano, R. Hobbs, P. Kearney, T. McDonagh, B.A. Popescu, Z. Reiner, U. Sechtem, P.A. Sirnes, M. Tendera, P.E. Vardas, P. Widimsky, P.E. Vardas, V. Agladze, E. Aliot, T. Balabanski, C. Blomstrom-Lundqvist, A. Capucci, H. Crijns, B. Dahlof, T. Folliguet, M. Glikson, M. Goethals, D.C. Gulba, S.Y. Ho, R.J.M. Klautz, S. Kose, J. McMurray, P. Perrone Filardi, P. Raatikainen, M.J. Salvador, M.J. Schalij, A. Shpektor, J. Sousa, J. Stepinska, H. Uuetoa, J.L. Zamorano, and I. Zupan, *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the*

- Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. European heart journal, 2010. **31**: p. 2369-429.
8. Pisters, R., D.A. Lane, R. Nieuwlaat, C.B. de Vos, H.J.G.M. Crijns, and G.Y.H. Lip, *A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey*. Chest, 2010. **138**: p. 1093-100.
 9. Chimenti, C., M.A. Russo, A. Carpi, and A. Frustaci, *Histological substrate of human atrial fibrillation*. Biomedicine and Pharmacotherapy, 2010. **64**: p. 177-183.
 10. Lim, H.S., S.R. Willoughby, C. Schultz, C. Gan, M. Alasady, D.H. Lau, D.P. Leong, A.G. Brooks, G.D. Young, P.M. Kistler, J.M. Kalman, M.I. Worthley, and P. Sanders, *Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: Impact of rate and rhythm*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **61**: p. 852-860.
 11. Hart, R.G., L.A. Pearce, and M.I. Aguilar, *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation*. Annals of internal medicine, 2007. **146**: p. 857-67.
 12. Connolly, S.J., M.D. Ezekowitz, S. Yusuf, J. Eikelboom, J. Oldgren, A. Parekh, J. Pogue, P.A. Reilly, E. Themeles, J. Varrone, S. Wang, M. Alings, D. Xavier, J. Zhu, R. Diaz, B.S. Lewis, H. Darius, H.-C. Diener, C.D. Joyner, L. Wallentin, and R.-L.S.C.a. Investigators, *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. The New England journal of medicine, 2009. **361**: p. 1139-51.
 13. Hylek, E.M., C. Evans-Molina, C. Shea, L.E. Henault, and S. Regan, *Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation*. Circulation, 2007. **115**: p. 2689-2696.
 14. Eikelboom, J.W., S.J. Connolly, M. Brueckmann, C.B. Granger, A.P. Kappetein, M.J. Mack, J. Blatchford, K. Devenny, J. Friedman, K. Guiver, R. Harper, Y. Khder, M.T. Lobmeyer, H. Maas, J.-U. Voigt, M.L. Simoons, F. Van de Werf, and R.-A. Investigators, *Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**: p. 1206-1214.
 15. Olesen, J.B., R. Sorensen, M.L. Hansen, M. Lamberts, P. Weeke, A.P. Mikkelsen, L. Kober, G.H. Gislason, C. Torp-Pedersen, and E.L. Fosbol, *Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013*. Europace, 2015. **17**: p. 187-193.
 16. Granger, C.B., J.H. Alexander, J.J.V. McMurray, R.D. Lopes, E.M. Hylek, M. Hanna, H.R. Al-Khalidi, J. Ansell, D. Atar, A. Avezum, M.C. Bahit, R. Diaz, J.D. Easton, J.A. Ezekowitz, G. Flaker, D. Garcia, M. Gerales, B.J. Gersh, S. Golitsyn, S. Goto, A.G. Hermosillo, S.H. Hohnloser, J. Horowitz, P. Mohan, P. Jansky, B.S. Lewis, J.L. Lopez-Sendon, P. Pais, A. Parkhomenko, F.W.A. Verheugt, J. Zhu, L. Wallentin, and A.C.a. Investigators, *Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**: p. 981-992.
 17. Giugliano, R.P., C.T. Ruff, E. Braunwald, S.A. Murphy, S.D. Wiviott, J.L. Halperin, A.L. Waldo, M.D. Ezekowitz, J.I. Weitz, J. Špinar, W. Ruzyllo, M. Ruda, Y. Koretsune, J. Betcher, M. Shi, L.T. Grip, S.P. Patel, I. Patel, J.J. Hanyok, M. Mercuri, E.M. Antman, and E.A.-T. Investigators, *Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**: p. 2093-2104.

18. Patel, M.R., K.W. Mahaffey, J. Garg, G. Pan, D.E. Singer, W. Hacke, G. Breithardt, J.L. Halperin, G.J. Hankey, J.P. Piccini, R.C. Becker, C.C. Nessel, J.F. Paolini, S.D. Berkowitz, K.A.A. Fox, R.M. Califf, and R.A. Investigators, *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. The New England journal of medicine, 2011. **365**: p. 883-91.
19. Reddy, V.Y., H. Sievert, J. Halperin, S.K. Doshi, M. Buchbinder, P. Neuzil, K. Huber, B. Whisenant, S. Kar, V. Swarup, N. Gordon, D. Holmes, and P.A.S.C.a. Investigators, *Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial*. JAMA, 2014. **312**: p. 1988-98.
20. Reddy, V.Y., S. Möbius-Winkler, M.A. Miller, P. Neuzil, G. Schuler, J. Wiebe, P. Sick, and H. Sievert, *Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology)*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **61**: p. 2551-6.
21. Holmes, D.R., V.Y. Reddy, M. Buchbinder, K. Stein, M. Elletson, M.W. Bergmann, B. Schmidt, and J. Saw, *The Assessment of the Watchman Device in Patients Unsuitable for Oral Anticoagulation (ASAP-TOO) trial*. American heart journal, 2017. **189**: p. 68-74.
22. Al-Khatib, S.M., N.M. Allen LaPointe, R. Chatterjee, M.J. Crowley, M.E. Dupre, D.F. Kong, R.D. Lopes, T.J. Povsic, S.S. Raju, B. Shah, A.S. Kosinski, A.J. McBroom, and G.D. Sanders, *Rate- and Rhythm-Control Therapies in Patients With Atrial Fibrillation*. Annals of Internal Medicine, 2014. **160**: p. 760.
23. Chatterjee, S., P. Sardar, E. Lichstein, D. Mukherjee, and S. Aikat, *Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: An updated comprehensive review and meta-analysis*. PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology, 2013. **36**: p. 122-133.
24. Marrouche, N.F., J. Brachmann, D. Andresen, J. Siebels, L. Boersma, L. Jordaens, B. Merkely, E. Pokushalov, P. Sanders, J. Proff, H. Schunkert, H. Christ, J. Vogt, and D. Bänsch, *Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure*. New England Journal of Medicine, 2018. **378**: p. 417-427.
25. Packer, D.L., D.B. Mark, R.A. Robb, K.H. Monahan, T.D. Bahnson, J.E. Poole, P.A. Noseworthy, Y.D. Rosenberg, N. Jeffries, L.B. Mitchell, G.C. Flaker, E. Pokushalov, A. Romanov, T.J. Bunch, G. Noelker, A. Ardashev, A. Revishvili, D.J. Wilber, R. Cappato, K.H. Kuck, G. Hindricks, D.W. Davies, P.R. Kowey, G.V. Naccarelli, J.A. Reiffel, J.P. Piccini, A.P. Silverstein, H.R. Al-Khalidi, and K.L. Lee, *Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial*. Jama, 2019. **321**(13): p. 1261-1274.
26. ClinicalTrials.gov., *Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation (AMICA)*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00652522> (25.06.2019).
27. ClinicalTrials.gov, *Rhythm Control - Catheter Ablation With or Without Anti-arrhythmic Drug Control of Maintaining Sinus Rhythm Versus Rate Control With Medical Therapy and/or Atrio-ventricular Junction Ablation and Pacemaker Treatment for Atrial Fibrillation (RAFT-AF)*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01420393> (25.06.2019).
28. Mittal, S., S. Ayati, K.M. Stein, D. Schwartzman, D. Cavlovich, P.J. Tchou, S.M. Markowitz, D.J. Slotwiner, M.A. Scheiner, and B.B. Lerman, *Transthoracic*

- cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks.* Circulation, 2000. **101**: p. 1282-7.
29. Hansen, M.L., R.M.H.G. Jepsen, J.B. Olesen, M.H. Ruwald, D. Karasoy, G.H. Gislason, J. Hansen, L. KØber, S. Husted, and C. Torp-Pedersen, *Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy.* Europace, 2014. **17**: p. 18-23.
 30. Nuotio, I., J.E.K. Hartikainen, T. Grönberg, F. Biancari, and K.E.J. Airaksinen, *Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications.* JAMA, 2014. **312**: p. 647-9.
 31. Zylla, M.M., M. Pohlmeier, A. Hess, D. Mereles, M. Kieser, T. Bruckner, E. Scholz, E. Zitron, P.A. Schweizer, H.A. Katus, and D. Thomas, *Prevalence of intracardiac thrombi under phenprocoumon, direct oral anticoagulants (dabigatran and rivaroxaban), and bridging therapy in patients with atrial fibrillation and flutter.* American Journal of Cardiology, 2015. **115**: p. 635-640.
 32. Schaeffer, B., L. Rüden, T. Salzbrunn, H.O. Pinnschmidt, R.Ö. Akbulak, J.M. Moser, M. Jularic, C. Meyer, C. Eickholt, A. Sultan, J. Lüker, D. Steven, S. Willems, and B.A. Hoffmann, *Incidence of intracardiac thrombus formation prior to electrical cardioversion in respect to the mode of oral anticoagulation.* Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2018. **29**: p. 537-547.
 33. Orihashi, K., *The history of transesophageal echocardiography: the role of inspiration, innovation, and applications.* J Anesth, 2020. **34**(1): p. 86-94.
 34. Frazin, L., J.V. Talano, L. Stephanides, H.S. Loeb, L. Kopel, and R.M. Gunnar, *Esophageal echocardiography.* Circulation, 1976. **54**(1): p. 102-8.
 35. Mugge, A., W.G. Daniel, A. Haverich, and P.R. Lichtlen, *Diagnosis of noninfective cardiac mass lesions by two-dimensional echocardiography. Comparison of the transthoracic and transesophageal approaches.* Circulation, 1991. **83**(1): p. 70-8.
 36. Pathan, F., H. Hecht, J. Narula, and T.H. Marwick, *Roles of Transesophageal Echocardiography and Cardiac Computed Tomography for Evaluation of Left Atrial Thrombus and Associated Pathology: A Review and Critical Analysis.* JACC Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(4): p. 616-627.
 37. Manning, W.J., R.M. Weintraub, C.A. Waksmonski, J.M. Haering, P.S. Rooney, A.D. Maslow, R.G. Johnson, and P.S. Douglas, *Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study.* Ann Intern Med, 1995. **123**(11): p. 817-22.
 38. Beigel, R., N.C. Wunderlich, S.Y. Ho, R. Arsanjani, and R.J. Siegel, *The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation.* JACC Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(12): p. 1251-65.
 39. Pollick, C. and D. Taylor, *Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus.* Circulation, 1991. **84**(1): p. 223-31.
 40. Black, I.W., D. Fatkin, K.B. Sagar, B.K. Khandheria, D.Y. Leung, J.M. Galloway, M.P. Feneley, W.F. Walsh, R.A. Grimm, C. Stollberger, and et al., *Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study.* Circulation, 1994. **89**(6): p. 2509-13.
 41. Hilberath, J.N., D.A. Oakes, S.K. Shernan, B.E. Bulwer, M.N. D'Ambra, and H.K. Eltzschig, *Safety of transesophageal echocardiography.* J Am Soc Echocardiogr, 2010. **23**(11): p. 1115-27; quiz 1220-1.

42. Khandheria, B.K., J.B. Seward, and A.J. Tajik, *Transesophageal echocardiography*. Mayo Clin Proc, 1994. **69**(9): p. 856-63.
43. Daniel, W.G., R. Erbel, W. Kasper, C.A. Visser, R. Engberding, G.R. Sutherland, E. Grube, P. Hanrath, B. Maisch, K. Dennig, and et al., *Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10,419 examinations*. Circulation, 1991. **83**(3): p. 817-21.
44. Klein, A.L., R.A. Grimm, R.D. Murray, C. Apperson-Hansen, R.W. Asinger, I.W. Black, R. Davidoff, R. Erbel, J.L. Halperin, D.A. Orsinelli, T.R. Porter, M.F. Stoddard, and A.o.C.U.T.E. Investigators, *Use of Transesophageal Echocardiography to Guide Cardioversion in Patients with Atrial Fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**: p. 1411-1420.
45. Weigner, M.J., L.R. Thomas, U. Patel, J.G. Schwartz, A.J. Burger, P.S. Douglas, D.I. Silverman, and W.J. Manning, *Early cardioversion of atrial fibrillation facilitated by transesophageal echocardiography: short-term safety and impact on maintenance of sinus rhythm at 1 year*. Am J Med, 2001. **110**(9): p. 694-702.
46. Lüderitz, B., W. Jung, H. Omran, and S. Illien, *Bedeutung der transösophagealen Echokardiographie vor Kardioversion von Vorhofflimmern*. Dtsch Arztebl International, 2000. **97**(12): p. A-782.
47. Silverman, D.I. and W.J. Manning, *Role of echocardiography in patients undergoing elective cardioversion of atrial fibrillation*. Circulation, 1998. **98**(5): p. 479-86.
48. Carlsson, J., U. Tebbe, J. Rox, D. Harmjanz, K. Haerten, K.L. Neuhaus, F. Seidel, W. Niederer, and S. Miketic, *Cardioversion of atrial fibrillation in the elderly. ALKK-Study Group. Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte*. Am J Cardiol, 1996. **78**(12): p. 1380-4.
49. Black, I.W., A.P. Hopkins, L.C. Lee, and W.F. Walsh, *Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis*. J Am Coll Cardiol, 1991. **18**(2): p. 398-404.
50. Bernhardt, P., H. Schmidt, C. Hammerstingl, B. Luderitz, and H. Omran, *Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk a prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(11): p. 1807-12.
51. Patel, S.V. and G. Flaker, *Is Early Cardioversion for Atrial Fibrillation Safe in Patients with Spontaneous Echocardiographic Contrast ?* 2008. **152**: p. 148-152.
52. Klein, A.L., R.A. Grimm, R.D. Murray, C. Apperson-Hansen, R.W. Asinger, I.W. Black, R. Davidoff, R. Erbel, J.L. Halperin, D.A. Orsinelli, T.R. Porter, and M.F. Stoddard, *Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2001. **344**(19): p. 1411-20.
53. Kamensky, G., P. Drahos, and N. Plevova, *Left atrial spontaneous echo contrast: its prevalence and importance in patients undergoing transesophageal echocardiography and particularly those with a cerebrovascular embolic event*. J Am Soc Echocardiogr, 1996. **9**(1): p. 62-70.
54. Asinger, R.W., J. Koehler, L.A. Pearce, M. Zabalgaitia, J.L. Blackshear, P.E. Fenster, R. Strauss, D. Hess, G.D. Pennock, R.M. Rothbart, and J.L. Halperin, *Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II. Dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study)*. J Am Soc Echocardiogr, 1999. **12**(12): p. 1088-96.

55. Bejinariu, A.G., D.U. Hartel, J. Brockmeier, R. Oeckinghaus, A. Herzer, and U. Tebbe, *Left atrial thrombi and spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation : Systematic analysis of a single-center experience*. Herz, 2016. **41**(8): p. 706-714.
56. Cappato, R., M.D. Ezekowitz, A.L. Klein, A.J. Camm, C.S. Ma, J.Y. Le Heuzey, M. Talajic, M. Scanavacca, P.E. Vardas, P. Kirchhof, M. Hemmrich, V. Lanius, I.L. Meng, P. Wildgoose, M. Van Eickels, and S.H. Hohnloser, *Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation*. European Heart Journal, 2014. **35**: p. 3346-3355.
57. Wyrembak, J., K.B. Campbell, B.A. Steinberg, T.D. Bahnson, J.P. Daubert, E.J. Velazquez, Z. Samad, and B.D. Atwater, *Incidence and Predictors of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients Treated With Nonvitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin Before Catheter Ablation for Atrial Fibrillation*. American Journal of Cardiology, 2017. **119**: p. 1017-1022.
58. Patel, S.V. and G. Flaker, *Is early cardioversion for atrial fibrillation safe in patients with spontaneous echocardiographic contrast?* Clin Cardiol, 2008. **31**(4): p. 148-52.
59. Zolt, R.J., M. Muller, S. Genth-Zolt, and H. Darius, *Spontaneous echo contrast caused by platelet and leukocyte aggregates?* Stroke, 2001. **32**(5): p. 1127-33.
60. Manning, W.J., D.I. Silverman, C.S. Keighley, P. Oettgen, and P.S. Douglas, *Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study*. J Am Coll Cardiol, 1995. **25**(6): p. 1354-61.
61. Black, I.W., *Spontaneous echo contrast: where there's smoke there's fire*. Echocardiography, 2000. **17**(4): p. 373-82.
62. Ito, T., M. Suwa, T. Nakamura, S. Miyazaki, Y. Hirota, and K. Kawamura, *Influence of warfarin therapy on left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 1999. **84**(7): p. 857-9, a8.
63. Corrado, G., M. Santarone, S. Beretta, G. Tadeo, L.M. Tagliagambe, G. Foglia-Manzillo, M. Spata, E. Miglierina, F. Acquati, and M. Santarone, *Early cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter guided by transoesophageal echocardiography: a single centre 8.5-year experience*. Europace, 2000. **2**(2): p. 119-26.
64. Seto, T.B., D.A. Taira, J. Tsevat, and W.J. Manning, *Cost-effectiveness of transesophageal echocardiographic-guided cardioversion: a decision analytic model for patients admitted to the hospital with atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(1): p. 122-30.
65. Kinch, J.W. and R. Davidoff, *Prevention of embolic events after cardioversion of atrial fibrillation. Current and evolving strategies*. Arch Intern Med, 1995. **155**(13): p. 1353-60.
66. Omran, H., W. Jung, R. Rabahieh, R. Schimpf, C. Wolpert, A. Hagendorff, W. Fehske, and B. Luderitz, *Left atrial chamber and appendage function after internal atrial defibrillation: a prospective and serial transesophageal echocardiographic study*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(1): p. 131-8.
67. Stampfuss, J., D. Kubitz, M. Becka, and W. Mueck, *The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2013. **51**(7): p. 549-61.
68. Kosmalska, K., M. Rzyman, P. Miekus, N. Gilis-Malinowska, R. Nowak, and M. Fijalkowski, *Usefulness of transesophageal echocardiography before cardioversion in atrial arrhythmias*. Cardiol J, 2019.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Elias Kugel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Gibt es eine Rationale für eine generelle transösophageale Echountersuchung vor einer Kardioversion von Vorhofflimmern unabhängig vom Antikoagulationsstatus?“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Kristof Graf für die Ermöglichung dieser Promotion in seiner Abteilung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Erdal Safak für die Überlassung des Themas, die ausdauernde Betreuung und Motivation während der gesamten Promotionsphase. Weiterhin möchte ich Herrn Professor Dr. Giuseppe D'Ancona danken für die vollständige statistische Auswertung meiner Daten und Überführung dieser Resultate in Tabellen sowie die Unterstützung bei der Interpretation der erhobenen Ergebnisse.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, meiner Schwester und meiner Ehefrau, die durch Motivation und kritisches Korrekturlesen wesentlich zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben.